

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Evaluación del impacto de la deprivación androgénica en
pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en las esferas:
psicocognitiva, estado de ánimo, sexual y calidad de vida**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Javier Romero Otero

Director

Alfredo Rodríguez Antolín

Madrid, 2017

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



**EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA DEPRIVACIÓN
ANDROGÉNICA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE
CÁNCER DE PRÓSTATA EN LAS ESFERAS: PSICO-
COGNITIVA, ESTADO DE ÁNIMO, SEXUAL Y CALIDAD DE
VIDA.**

Javier Romero Otero

2015

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



**EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA DEPRIVACIÓN
ANDROGÉNICA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE
CÁNCER DE PRÓSTATA EN LAS ESFERAS: PSICO-
COGNITIVA, ESTADO DE ÁNIMO, SEXUAL Y CALIDAD DE
VIDA.**

Javier Romero Otero

Director:
Alfredo Rodríguez Antolín

2015

Tabla de contenido

Resumen	5
Summary	19
1. Introducción	32
1.1. <i>Cáncer de próstata: generalidades</i>	32
Epidemiología	32
Estadificación y clasificación anatomopatológica	35
Presentación clínica	36
1.2. <i>El papel de la testosterona en el cáncer de próstata</i>	37
Papel de la testosterona sobre las células prostáticas	37
Regulación de la síntesis de testosterona	38
1.3. <i>La terapia de privación androgénica en el cáncer de próstata</i>	39
Breve historia	39
Métodos de privación androgénica	39
Modalidades de tratamiento hormonal	43
Bloqueo hormonal completo vs. bloqueo hormonal simple	43
Indicaciones	47
Efectos adversos	51
2. Justificación, hipótesis y objetivos	63
3. Material y métodos	67
3.1. <i>Diseño</i>	67
3.2. <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	67
3.3. <i>Valoración clínica inicial</i>	68
3.4. <i>Administración del tratamiento</i>	70
3.5. <i>Seguimiento</i>	71
3.6. <i>Variables analizadas</i>	71
3.7. <i>Instrumentos de valoración</i>	72
Valoración de la esfera cognitiva	72
Valoración de la esfera anímica	73

Valoración de la calidad de vida	75
Valoración de la esfera sexual	77
Valoración de la sintomatología secundaria al déficit de testosterona	78
Valoración de los efectos metabólicos y anemia	79
<i>3.8. Análisis realizados</i>	<i>80</i>
<i>3.9. Análisis estadístico</i>	<i>82</i>
Cálculo del tamaño de la muestra	82
Análisis de datos	83
<i>3.10. Consideraciones éticas y legales</i>	<i>84</i>
4. Resultados	86
<i>4.1. Características basales</i>	<i>86</i>
<i>4.2. Pérdida de pacientes</i>	<i>88</i>
<i>4.3. Variables principales</i>	<i>88</i>
<i>4.3.1. Evaluación cognitiva</i>	<i>88</i>
Evaluación inicial	88
Variación a lo largo del estudio	89
<i>4.3.2. Evaluación anímica</i>	<i>94</i>
Evaluación inicial	94
Variación a lo largo del estudio	94
<i>4.3.3. Evaluación de la calidad de vida</i>	<i>96</i>
Evaluación inicial	96
Variación a lo largo del estudio	97
<i>4.4. Variables secundarias</i>	<i>120</i>
<i>4.4.1. Evaluación sexual (I): la función eréctil</i>	<i>120</i>
Evaluación inicial	120
Variación a lo largo del estudio	121
<i>4.4.2. Evaluación sexual (II): el deseo sexual</i>	<i>124</i>
Evaluación inicial	124
Variación a lo largo del estudio	125
<i>4.4.3. Evaluación de la sintomatología secundaria al déficit de testosterona</i>	<i>128</i>

Evaluación inicial	128
Variación a lo largo del estudio	129
<i>4.4.4. Evaluación de parámetros metabólicos y anemia</i>	<i>132</i>
Evaluación inicial	132
Variación a lo largo del estudio	133
5. Discusión	137
Disfunción cognitiva	140
Estado anímico	145
Calidad de vida	149
Disfunción sexual	158
Sintomatología secundaria al déficit de testosterona	164
Efectos metabólicos	167
Anemia	169
Limitaciones	171
6. Conclusiones	172
7. Referencias	173
Apéndice	185

Resumen

Introducción

La testosterona tiene un papel esencial en el crecimiento y la perpetuación de las células tumorales prostáticas. La síntesis del primer análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), el agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante [LHRH]), con un papel clave en la regulación de la síntesis de la testosterona, estableció definitivamente la terapia de deprivación androgénica (TDA) en el tratamiento del cáncer de próstata. Los agonistas de la LHRH son capaces de reducir la concentración de testosterona hasta la lograda mediante castración al cabo de 2-4 semanas hasta en un 90% de los pacientes. Se dispone de diversos principios activos con una efectividad similar.

Aunque la TDA ha mostrado un claro beneficio en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, también ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, estando recomendado su uso por las guías de práctica clínica. Sin embargo, la terapia hormonal, además de incrementar el coste del tratamiento, se asocia a efectos secundarios significativos. Los más frecuentes y conocidos son el efecto deletéreo sobre la función sexual, sobre el metabolismo, la aparición de síntomas vasomotores, de anemia, y la pérdida de densidad mineral ósea. La TDA afecta también a la calidad de vida del paciente, por tratarse de un término que engloba diversos aspectos relacionados con el efecto de la terapia, siendo el componente físico el que se ve mayormente afectado. Otros efectos deletéreos como el deterioro cognitivo, la afectación anímica, los cambios en la composición corporal o sobre la función física (medidos de forma objetiva) no han sido estudiados en profundidad.

Justificación, hipótesis y objetivos

Además de su uso establecido en cáncer de próstata metastático y localmente avanzado, en los últimos años se ha producido un uso cada vez mayor de la TDA en estadios precoces, ya sea como tratamiento primario o como adyuvante con tratamientos con intención curativa como la radioterapia, lo que ha hecho aumentar la preocupación sobre los efectos adversos de este tratamiento, que afectan de forma importante a la calidad de vida del paciente con cáncer de próstata, ya de por sí mermada debido a la enfermedad. Conocerlos permite, por un lado, poder sopesar los beneficios frente a los efectos adversos y, por otra, establecer estrategias de prevención y manejo que puedan mitigarlos en lo posible.

El conocimiento que se tiene actualmente sobre los efectos deletéreos de la TDA se basa en estudios llevados a cabo fundamentalmente en poblaciones añosas y con alta prevalencia de comorbilidades, lo que genera confusión a la hora de analizarlos. Estos efectos podrían minimizarse mediante la selección de pacientes con un estado de salud relativamente bueno.

El objetivo principal del presente estudio evaluar la aparición de alteraciones cognitivas, del estado de ánimo y de calidad de vida asociadas a la TDA con análogos de la LHRH en una cohorte de pacientes homogénea, con buen estado de salud, diagnosticados recientemente de cáncer de próstata, en los que se indica el tratamiento con radioterapia externa con intención curativa y está indicada la TDA como tratamiento adyuvante. Los objetivos secundarios incluyen: i) evaluar otros efectos conocidos de la TDA que pueden afectar a la calidad de vida del paciente como son el impacto sobre la función sexual y el metabolismo, y ii) evaluar la percepción del propio paciente de

sintomatología de déficit de testosterona secundario a la TDA, por el impacto que ésta podría tener también sobre su calidad de vida.

Material y métodos

Estudio observacional y prospectivo llevado a cabo entre enero de 2009 hasta diciembre de 2011 en el Servicio de Urología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid en pacientes consecutivos diagnosticados de cáncer de próstata que iban a ser sometidos a radioterapia externa con intención curativa. Criterios de inclusión: ser varón > 18 años con diagnóstico de cáncer de próstata confirmado histológicamente, en el que se hubiera tomado la decisión de tratar con radioterapia externa con intención curativa como primera opción de tratamiento de su cáncer de próstata (paciente naïve), sin antecedentes neurológicos o psiquiátricos conocidos, con un buen estado funcional y de calidad de vida según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (ECOG ≤ 1), y que hubiera firmado el consentimiento informado. Criterios de exclusión: no cumplir alguno de los criterios de inclusión, haber participado en algún ensayo clínico en los 6 últimos meses, tener un historial de proceso oncológico previo en los últimos 3 años o haber recibido tratamientos con influencia en el metabolismo prostático como estrógenos o inhibidores de la 5- α reductasa.

Se llevó a cabo una valoración clínica inicial que incluyó variables demográficas (edad) y antropométricas (índice de masa corporal [IMC], perímetro abdominal), tensión arterial y pulso. Se valoraron variables hematológicas (hematocrito, hemoglobina [Hb] y Hb glucosilada), marcadores tumorales (antígeno prostático específico [PSA]), testosterona y variables metabólicas (colesterol [total, HDL y LDL], triglicéridos, glucosa e insulina). Los pacientes se estratificaron en 3 grupos función de su riesgo siguiendo los criterios de

D'Amico: riesgo bajo ($\text{PSA} \leq 10$ ng/ml, $\text{GS} < 7$ y cT1–cT2a), riesgo intermedio (PSA 10-20 ng/ml o $\text{GS} \leq 7$, o cT2b) y riesgo alto ($\text{PSA} > 20$ ng/ml, o $\text{GS} > 7$, o cT2c -3a).

Además de la radiación externa, adaptada al riesgo del paciente, todos los pacientes recibieron bicalutamida 50 mg cada 24 h durante 28 días. El día 21 de tratamiento se procedió a la administración del análogo de la LHRH en función del grupo de riesgo:

- Pacientes de riesgo bajo: no recibieron tratamiento adyuvante (Grupo 0).
- Pacientes de riesgo intermedio: recibieron tratamiento 6 meses (Grupo 1).
- Pacientes de riesgo alto: recibieron tratamiento un mínimo de 24 meses (Grupo 2).

Se llevó a cabo una valoración de los parámetros objeto del presente estudio al inicio del tratamiento (visita basal) y posteriormente a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses.

- Variables primarias: alteraciones de la esfera cognitiva, valorada mediante el test Mini-Examen Cognoscitivo (MEC), de la esfera anímica, valorada mediante el inventario de depresión de Beck-II (BDI-II), y de la calidad de vida mediante el cuestionario *Health Survey short-form 12* (SF-12).
- Variables secundarias: alteraciones sexuales (evaluación de la función eréctil mediante el cuestionario abreviado de 5 ítems del *International Index of Erectile Function* [IIEF-5] o *Sexual Health Inventory for Men* [SHIM] y del deseo sexual mediante el test del Deseo Sexual Inhibido), de la sintomatología secundaria al déficit de testosterona mediante el cuestionario específico *Aging Male Symptoms Scale* (AMSS), y metabólicas y de anemia mediante las determinaciones específicas (obesidad [IMC], glucemia en ayunas, triglicéridos, colesterol [total, LDL y HDL] y hematocrito).

Se valoró:

- El efecto del tratamiento: Grupo 0 vs. Grupos 1 y 2.
- La duración del tratamiento: Grupo 1 (6 meses) vs. Grupo 2 (24 meses).
- Los cambios a lo largo del tiempo: diferencias entre el momento basal y posteriores (3, 6, 12, 18 y 24 meses) inter- e intragrupo cuando se consideró necesario.
- El efecto de la retirada del tratamiento con respecto a continuar con la TDA (Grupo 1 vs. Grupo 2) o no haber sido tratado (Grupo 1 vs. Grupo 0).

Las variables se analizaron mediante estadística descriptiva. La asociación entre variables cualitativas se analizó mediante el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. En variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones. La normalidad de las variables cuantitativas se valoró mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre las características cuantitativas de los tres grupos se analizaron mediante el análisis de la varianza, ANOVA, o test de Kruskal-Wallis, en caso de incumplir la normalidad. El comportamiento de las variables cuantitativas en función del estudio se analizó mediante el test de la t de Student o, en su lugar, el test no-paramétrico de Wilcoxon si se incumplía la normalidad. En el análisis del cambio de las variables a lo largo del tiempo se empleó el t-test pareado, en caso de cumplir con la normalidad, y el test no paramétrico de signos en caso de no cumplirla. En las comparaciones múltiples se empleó la corrección de Bonferroni. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Todos los resultados se evaluaron bajo un nivel de confianza del 95%.

El estudio llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos y legales vigentes.

Resultados e interpretación

Participaron 89 pacientes con una media de edad de $68,9 \pm 6,0$ años. De acuerdo a los criterios de D'Amico, estos pacientes se clasificaron en:

- Riesgo bajo (Grupo 0): $n = 15$, sin TDA (grupo control).
- Riesgo intermedio (Grupo 1): $n = 25$, con TDA durante 6 meses.
- Riesgo alto (Grupo 2): $n = 49$, con TDA durante 24 meses.

El número de pacientes en cada una de las visitas de seguimiento se mantuvo relativamente constante. En la última visita se careció de los datos correspondientes a 1 paciente en cada grupo.

En el momento basal se observaron diferencias significativas entre los grupos no tratado (0) y el tratado (1 y 2) únicamente en los parámetros tumorales PSA y puntuación Gleason (ambos incluidos en la estratificación de riesgo de D'Amico) y en la prevalencia de comorbilidades como la hipertensión, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, que fue inferior en el grupo no tratado.

Variables primarias:

(I) Evaluación cognitiva

Al inicio del estudio no se observaron diferencias entre los 2 grupos (no tratado vs. tratado) en la puntuación global, indicativa de la ausencia de deterioro cognitivo, ni en las puntuaciones de las esferas que componen este test. La puntuación obtenida a los 6 meses por los pacientes del Grupo 0 vs. los de los Grupos 1 y 2 fue muy

similar: mediana(IQR) 34,5 (34,2-34,7) vs. 34,3 (34,1-34,5) respectivamente ($p = 0,10$). A los 24 meses también lo fue: 34,1 (33,9-34,5) vs. 33,8 (33,6-24,1) respectivamente ($p = 0,10$), lo que indica la no existencia de deterioro cognitivo asociado al tratamiento con TDA. Ningún paciente en los 3 grupos llegó a nivel de definición de deterioro cognitivo durante todo el tiempo de seguimiento. Ninguna de las 5 áreas cognitivas analizadas (orientación, fijación, concentración y cálculo, memoria y lenguaje / construcción) se vio afectada por el tratamiento, aunque se observaron algunas variaciones en la memoria de fijación (descenso significativo de 1,5 puntos en el Grupo 0 a los 6 meses, que se recuperó en la siguiente observación) y en el área de lenguaje / construcción (mejoría desde el mes 3 hasta el final del estudio en el grupo 0).

Pese a no haberse podido detectar posibles efectos cognitivos en nuestra serie, posiblemente debido a una baja sensibilidad de la herramienta usada, la evidencia disponible apunta hacia la importancia de tener en cuenta la posibilidad de que algunos pacientes puedan sufrir un deterioro cognitivo que afecte de forma especial a algún área concreta de ésta. Este riesgo ha de ser tenido en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento. Es necesario el uso de herramientas que permitan detectar cambios del estado cognitivo en estos pacientes.

(II) Evaluación anímica

Al inicio del estudio no se observaron diferencias entre los 2 grupos (no tratado vs. tratado) en la puntuación global, indicativa de ausencia de depresión. La evaluación de la puntuación a lo largo del tiempo de estudio no mostró un efecto negativo de la TDA sobre el estado anímico, no observándose diferencias significativas a lo largo del tiempo entre los 2 grupos ni intragrupo entre el momento basal y el mes 24 (media [IC 95%] 10,7 [1,5-14,9] vs. 7,3 [1,8-12,5]; $p = 0,16$ en el grupo no tratado, y 7,4 [5,1-9,6] vs.

7,1 [4,2-8,9] en el grupo tratado, $p = 0,46$). El análisis de los 3 grupos por separado tampoco mostró una diferencia significativa entre grupos en el momento basal ($p = 0,91$) y en el mes 24 ($p = 0,74$).

Como en el caso anterior, pese a no haberse podido detectar posibles efectos anímicos en nuestra serie, posiblemente también debido a una baja sensibilidad de la herramienta usada, la evidencia disponible apunta también hacia la importancia de tener en cuenta la posibilidad de que algunos pacientes pueda afectarse el estado anímico, especialmente en los primeros momentos del tratamiento, cuando aún son recientes el diagnóstico y comienzan a parecer los síntomas. Es necesario el uso de herramientas que permitan detectar cambios del estado anímico en estos pacientes.

(III) Evaluación de la calidad de vida

Al inicio del estudio no se observaron diferencias entre los 2 grupos (no tratados vs. tratados) en la puntuación de las dimensiones que componen este test ni en los dos índices sumarios (índices de salud física y mental). Ambos grupos ya mostraban una afectación de la calidad de vida, siendo los dominios más afectados la función física y la vitalidad y, en menor medida, el rol emocional, la salud mental y la función social. A los 3 meses se evidenció un deterioro en la valoración de los índices de salud física y mental. El índice de salud física se mantuvo significativamente inferior durante todo el estudio en el grupo tratado. El índice de salud mental dejó de mostrar diferencias a partir de los 6 meses.

Puntuación de los índices en el momento basal:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,4 (44,5-51,7) en el grupo no tratado vs. 49,8 (43,0-51,2) en el grupo tratado; $p = 0,21$.

- Índice de salud mental: media (IC 95%) 48,8 (42,2-49,0) en el grupo no tratado vs. 48,3 (41,9-49,0) en el grupo tratado; $p = 0,17$.

Puntuación de los índices a los 24 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,0 (44,0-51,9) en el grupo no tratado vs. 47,0 (42,6-53,5) en el grupo tratado; $p = 0,03$.
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 46,6 (41,4-49,3) en el grupo no tratado vs. 46,9 (41,8-48,5) en el grupo tratado; $p = 0,17$.

La evaluación intragrupo mostró que a los 3 meses, pese a que se observó un descenso significativo en el índice de salud mental con respecto al valor basal a los 3 meses en el grupo no tratado (en el físico no), la diferencia desapareció a los 6 meses. En el grupo tratado se observó un descenso significativo en ambos índices en el mes 3. La diferencia respecto al valor basal se mantuvo hasta el final del estudio (mes 24).

La retirada de la TDA da lugar a una recuperación del índice de salud física a los 18 meses de la retirada ($p = 0,05$, cuasi-significativo). El índice de salud mental no muestra diferencias significativas durante este tiempo. Tras la retirada del tratamiento, sólo se observaron diferencias cuasi-significativas respecto al grupo que nunca recibió tratamiento en el momento de la retirada del tratamiento (mes 6).

Estos resultados están por tanto en consonancia con los reportados en estudios anteriores, en los que el componente físico resultó el más afectado con el tratamiento. Efecto es patente desde el mes 3 y se mantiene posteriormente, lo que apoya la importancia de su seguimiento. El efecto sobre el componente mental no es tan claro dado que en el grupo no tratado se observan diferencias significativas respecto al valor basal, indicativas de un deterioro.

Variables secundarias

(I) Disfunciones sexuales

Disfunción eréctil. Al inicio del estudio ambos grupos (no tratados vs. tratados) presentaban disfunción eréctil leve-moderada, sin diferencias significativas entre ambos grupos (mediana [IQR] 16,7 [15,3-20,2] en los Grupos 1 y 2 vs. 17,8 [15,1-20,1] en el Grupo 0, $p = 0,90$). El análisis de la función eréctil en pacientes con una función eréctil normal en el momento basal ($n = 39$: 9 del grupo 0, 12 del Grupo 1 y 18 del Grupo 2) demostró el importante efecto de la TDA sobre la función eréctil, de forma que la puntuación IIEF-5 al final del estudio era ya indicativa de disfunción eréctil grave. Las diferencias entre ambos grupos se mantienen en el tiempo, aunque la magnitud de esta diferencia se amortigua con el tiempo dado que la radioterapia tiene también un importante efecto sobre la función eréctil del paciente.

La retirada de la TDA da lugar a una mejoría de la función eréctil (aumento de la puntuación SHIM) llegando algunos pacientes incluso a la clasificación de “función eréctil normal” en el mes 12. Sin embargo, en los meses posteriores se evidencia un nuevo deterioro de la función sexual en ambos grupos, quizás por el efecto de la radioterapia. La recuperación de la función sexual lograda tras la retirada del tratamiento alcanza al cabo de 1 año el nivel de los que nunca recibieron TDA.

Deseo sexual

Al inicio del estudio no se observaron diferencias entre los 2 grupos (no tratado vs. tratado) en la puntuación global: mediana (IQR) 52 (40-72) vs. 51 (44-78) respectivamente, $p = 0,08$. Esta puntuación es indicativa de un deseo sexual no inhibido. En pacientes con una función eréctil normal las puntuaciones fueron más

elevadas: mediana (IQR) 31,4 (28-73) en el Grupo 0, 29,6 (26-75) en el Grupo 1 y 33,2 (26-75) en el Grupo 2 ($p = 0,16$). A lo largo del estudio se observó un efecto negativo de la TDA desde el mes 3. La diferencia frente al grupo no tratado se mantiene a lo largo del tiempo. A lo largo del estudio se observa también una reducción leve pero significativa del deseo sexual en el grupo no tratado (mediana [IQR] puntuación test = 67 [50-81] en el mes 24 vs. 52 [40-72] en el momento basal, $p = 0,046$). La retirada de la TDA da lugar a una mejoría del deseo sexual (aumento de la puntuación) progresiva significativa. Las diferencias entre ambos grupos se mantienen a lo largo del tiempo. Al año y medio de la retirada del tratamiento el deseo sexual aún no había alcanzado el nivel de los que nunca recibieron TDA.

Estos resultados apoyan que los efectos deletéreos sobre la función sexual, descritos en más del 90% de los pacientes que reciben TDA, han de ser tenidos en cuenta en todos los pacientes que vayan a ser tratados con TDA, y especialmente en pacientes más jóvenes sexualmente activos, dado el efecto devastador que puede tener sobre su autoestima y calidad de vida.

Sintomatología secundaria al déficit de testosterona

Al inicio del estudio se observó una diferencia significativa entre los 2 grupos: media (95%) 29,6 (27,1-32,1) en los Grupos 1 y 2 vs. 22,8 (17,2-28,5) el Grupo 0, $p = 0,028$. Esta puntuación es indicativa de déficit de testosterona en el primer caso, con síntomas leves, y de ausencia de déficit en el segundo. La TDA mostró un efecto negativo sobre la sintomatología secundaria al déficit de testosterona, de forma que a los 24 meses la sintomatología pasa de ser indicativa de sintomatología leve a grave. Es probable que este incremento sea debido en un inicio principalmente al efecto de la TDA sobre la función sexual, lo que afectaría a la puntuación del dominio sexual del AMSS y

probablemente al psicológico. Posteriormente se debería a otros efectos de la TDA revisados en este estudio, y que afectarían a los dominios somatovegetativo y psicológico.

En el grupo no tratado se observó también un aumento de la sintomatología, que aunque fue inferior al observado en el grupo que recibió TDA, fue significativa. Este aumento de la sintomatología puede estar relacionado con los efectos de la radiación sobre la función sexual, además de otros efectos adversos de ésta y de la posible evolución de la enfermedad. Este efecto se sumaría al de la TDA en los pacientes tratados.

La retirada de la TDA dio lugar a una mejoría de la sintomatología secundaria al déficit de testosterona (disminución de la puntuación) progresiva hasta mantenerse en sintomatología leve. A los 12 meses de la retirada del tratamiento las diferencias entre los grupos 0 y 1 ya no son significativas (aunque cuasi-significativas).

La valoración de la sintomatología secundario al asociado al tratamiento con TDA mediante el cuestionario AMSS, al integrar aspectos somáticos, psicológicos y sexuales, resume varios de los aspectos analizados anteriormente, y muestra de nuevo el impacto que el tratamiento tiene sobre el paciente. Pese a su baja especificidad, sería una herramienta útil para la evaluación clínica de estas tres esferas durante el tratamiento.

Parámetros metabólicos y anemia

Se analizaron el IMC, la glucemia en ayunas y el hematocrito, dado que fueron los únicos parámetros que no mostraron diferencias significativas a nivel de prevalencia de comorbilidades al inicio del estudio entre el Grupo 0 y los Grupos 1 y 2. Al inicio del

estudio no se observaron diferencias entre los 2 grupos en la media del IMC, en los valores séricos de glucemia en ayunas ni en el hematocrito. Al final del estudio sólo se observaron diferencias significativas en el valor del hematocrito, que se redujo en el grupo tratado con TDA: media (IC 95%) 44,2 (37,9-46,9) en el Grupo 0 vs. 38,4 (35,7-43,0), $p = 0,004$. La reducción del hematocrito ya fue evidente a partir de los 6 meses y se mantuvo hasta el final del estudio. La retirada de la TDA da lugar a un aumento del hematocrito progresivo tras 1 año de retirarse el tratamiento, durante el cual llega a ser similar al del Grupo 0.

A la hora de interpretar estos resultados es importante tener en cuenta algunas limitaciones. La primera, el bajo número de pacientes participantes, que afectó sobre todo al grupo control. La interpretación de las variables primarias se ve igualmente afectada por carecer de información acerca del nivel sociocultural de los pacientes, que influirá de forma importante en los cuestionarios cognitivos y de calidad de vida. Por otro lado, se careció de un grupo de control constituido por pacientes sanos, lo cual hubiera hecho posible discernir el efecto de la TDA del provocado por el tratamiento de base (radioterapia externa) y de la propia enfermedad.

Conclusiones

Al evaluar el impacto de dos años de terapia de deprivación androgénica, en nuestra población de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, se ha observado que:

1. No se ha evidenciado un deterioro cognitivo evaluado mediante el cuestionario MEC.
2. No se ha evidenciado una afectación del estado de ánimo evaluado mediante el Inventario de Depresión de Beck.

3. Se produce un claro deterioro en la calidad de vida al valorarlo mediante el cuestionario SF12. Esta afectación es clara sobre el índice de salud física y algo menor sobre el índice de salud mental. El efecto sobre la calidad de vida revierte a los 18 meses de retirarse el tratamiento.
4. La función eréctil y el deseo sexual se ven severamente afectados desde el inicio del tratamiento al ser valoradas mediante el IIEF-5 y el test del deseo sexual inhibido. El efecto se reduce enormemente a los 6 meses de retirar el tratamiento siendo al año similar a la de pacientes no tratados. El deseo sexual también se recupera, sin llegar a alcanzar el nivel de pacientes no tratados tras 18 meses de seguimiento.
5. El incremento de la sintomatología secundaria al déficit de testosterona a lo largo del tratamiento es evidente al ser valorado mediante la escala AMSS, pasando a ser de leve al inicio del estudio a grave al final de éste.
6. El hematocrito se redujo un 20% a los 24 meses. El hematocrito se recuperó progresivamente tras la retirada del tratamiento.

Summary

Introduction

Testosterone plays a key role in the growth and perpetuation of prostate tumor cells. The synthesis of the first analogue of the gonadotropin releasing hormone (GnRH), the luteinizing hormone releasing hormone [LHRH]) agonist, which plays a key role in testosterone synthesis regulation, definitively established androgen deprivation therapy (ADT) in the management of prostate cancer. LHRH agonists are capable of reducing the testosterone concentration to that obtained by castration after 2-4 weeks in up to 90% of patients. Several active ingredients with similar effectiveness are now available. Although ADT has shown a clear benefit in the treatment of metastatic prostate cancer, it has also been shown to increase survival in patients with locally advanced prostate cancer and its use is recommended by clinical practice guidelines. However, hormone therapy, besides increasing treatment costs, is associated with significant side effects. The most common and known are the deleterious effects on sexual function and metabolism, the development of vasomotor symptoms, anemia, and loss of bone mineral density. ADT also affects patient quality of life, as it is a term that encompasses various aspects relating to the effect of therapy, with the physical component being the most affected. Other deleterious effects, such as cognitive impairment, mental status impairment, changes in body composition or physical function (measured objectively) have not been studied in depth.

Justification, hypothesis and objectives

In addition to its established use in metastatic and locally advanced prostate cancer, in recent years there has been an increasing use of ADT in early stages of the disease either as primary therapy or as neoadjuvant therapy in treatments with curative intent such as

radiotherapy. This has led to increasing concern about the adverse effects of this treatment, which significantly affects the quality of life of patients with prostate cancer, which is already impaired by the disease. Knowing about these treatments permits, on the one hand, to weigh their benefits against their adverse effects and, secondly, to establish prevention and management strategies that can mitigate said adverse effects as much as possible.

Current knowledge about the deleterious effects of ADT is based on studies conducted primarily in aged populations with high prevalence of comorbidities, which creates confusion when analyzing such effects. These effects could be minimized by selecting patients in a relatively good state of health.

The main objective of this study is to evaluate the occurrence of cognitive impairment, frame of mind and quality of life associated with ADT with LHRH analogs in a homogeneous cohort of patients in good health, recently diagnosed with prostate cancer in whom external radiotherapy with curative intent and ADT are indicated as adjuvant therapy. Secondary objectives include: i) evaluate other known effects of ADT which may affect the quality of life of patients such as the impact on sexual function and metabolism, and ii) evaluate patient perception on the symptoms caused by testosterone deficiency secondary to ADT due to the impact that such therapy could also have on patient quality of life.

Material and methods

Prospective observational study conducted from January 2009 to December 2011 at the Urology Department of the 12 de Octubre University Hospital on consecutive patients

diagnosed with prostate cancer who were going to receive external radiotherapy with curative intent. Inclusion criteria: being male >18 years diagnosed with histologically confirmed prostate cancer to be treated with external radiation therapy with curative intent as first-line treatment of prostate cancer (naïve patients), with no known neurological or psychiatric history, with good functional and quality of life according to the Eastern Cooperative Oncology Group scale (ECOG) ($\text{ECOG} \leq 1$), and who had signed the informed consent. Exclusion criteria: not to meet any of the inclusion criteria, having taken part in a clinical trial in the last 6 months, have a history of prior cancer process in the last 3 years or have received treatment influencing prostate metabolism such as prostate estrogen inhibitors of 5- α reductase.

An initial clinical assessment was performed which included demographic (age) and anthropometric variables (body mass index [BMI], waist circumference), blood pressure and pulse. Hematological variables (hematocrit, hemoglobin [Hb] and glycated hemoglobin), tumor markers (prostate specific antigen [PSA]), testosterone and metabolic variables, cholesterol ([total, HDL and LDL], triglycerides, glucose and insulin) were evaluated. Patients were stratified into 3 groups according to D'Amico's criteria: low risk ($\text{PSA} \leq 10$ ng / ml, $\text{GS} < 7$ and cT1-cT2a), intermediate risk ($\text{PSA} 10\text{--}20$ ng/ml or $\text{GS} \leq 7$, or cT2b) and high risk ($\text{PSA} > 20$ ng / ml, or $\text{G} > 7$ or cT2c -3a).

In addition to external radiation, adapted to patient risk, all patients receiving bicalutamide 50 mg every 24 h for 28 days. On day 21 of treatment, LHRH analog was administered as per patient risk group:

- Low-risk patients: received no adjuvant therapy (Group 0).
- Intermediate-risk patients: received treatment for 6 months (Group 1).
- High-risk patients: received treatment for at least 24 months (Group 2).

An assessment of the parameters subject of this study was conducted the initiation of treatment (baseline visit) and subsequently at 3, 6, 12, 18 and 24 months.

- Primary endpoints: changes in cognitive sphere, as assessed by the *Mini-Mental State Examination* (MEC) test, the emotional sphere, as assessed by the *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II), and quality of life, as assessed by the *Health Survey short-form 12* (SF-12) questionnaire.
- Secondary endpoints: sexual dysfunction (erectile function, assessed by the abbreviated *5-item International Index of Erectile Function* [IIEF-5] questionnaire or the *Sexual Health Inventory for Men* [SHIM], and Sexual Desire through the *Inhibited Sexual Desire test*), symptoms secondary to testosterone deficiency through the specific *Aging Male symptoms Scale* (AMSS), metabolic and anemia abnormalities through specific determinations (obesity [BMI], fasting blood glucose, triglycerides, cholesterol [total, LDL and HDL] and hematocrit).

The following parameters were assessed:

- Treatment effect (Group 0 vs. Groups 1 and 2).
- Treatment duration: Group 1 (6 months) vs. Group 2 (24 months).
- Changes over time: inter and intragroup differences between baseline and posterior time points (3, 6, 12, 18 y 24 months) when deemed necessary.
- The effect of treatment discontinuation vs. continuation with ADT (Group 1 vs. Group 2) or not having received treatment (Group 1 vs. Group 0).

Variables were analyzed using descriptive statistics. The association between qualitative variables was analyzed using the Chi-square test or Fisher's exact test. In ordinal variables, the ordinal tendency of proportion hypothesis was contrasted. The normality

of the quantitative variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. The differences between quantitative characteristics of the three groups were analyzed by variance analysis, ANOVA or Kruskal-Wallis test, in the event normality was unmet. The behavior of quantitative variables, according to the study, was analyzed using the t Student test or, instead, the non-parametric Wilcoxon test, if normality was unmet. In the variable change analysis over time, the paired t-test was used, in case normality was met, and the signs non-parametric test in case normality was unmet. For multiple comparisons, the Bonferroni correction was used. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. All results were evaluated under a 95% confidence level.

The study was conducted in accordance with ethical and currently in-force legal requirements.

Results and interpretation

Eighty nine (89) patients with a mean age of 68.9 ± 6.0 years were enrolled in the study. According to D'Amico criteria, these patients were classified as:

- Low risk (Group 0): $n = 15$, not on ADT (control group).
- Intermediate risk (Group 1): $n = 25$, on ADT for 6 months.
- High risk (Group 2): $n = 49$, on ADT for 24 months.

The number of patients in each of the follow-up visits remained relatively constant. At the last visit, data were missing for 1 patient in each group.

At baseline, significant differences between the untreated group (0) and treated group (1 and 2) were observed only in PSA tumor parameters and in the Gleason score (both included in the D'Amico risk stratification classification and in the prevalence of

comorbidities such as hypertension, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia, which was lower in the untreated group.

Primary endpoints:

(I) Cognitive evaluation

At study initiation, no differences were observed between the two groups (untreated vs. treated) neither in the overall score, indicating the absence of cognitive impairment, nor in the scores of the spheres that make up this test. The score obtained at 6 months for patients in group 0 vs. those in groups 1 and 2 was very similar: median (IQR) 34.5 (34.2-34.7) vs. 34.3 (34.1-34.5), respectively ($p = 0.10$). At 24 months, the score was also similar: 34.1 (33.9-34.5) vs. 33.8 (33.6-34.1), respectively ($p = 0.10$), indicating the non-existence of cognitive impairment associated with treatment with ADT. No patient in any of the three groups reached the definition level of cognitive impairment throughout the follow-up time. None of the 5 cognitive areas tested (orientation, immediate memory, attention and calculation, memory and language / praxis) was affected by the treatment, although some variations were observed in deferred memory (significant decrease of 1.5 points in Group 0 at 6 months, which recovered in the following observation) and in the language area / praxis (improvement from month 3 to the end of the study in Group 0).

Despite not having been able to detect possible cognitive effects in our series, possibly due to low sensitivity of the tool used, the available evidence points to the importance of taking into account the possibility that some patients may suffer cognitive impairment, especially affecting a particular area of the tool. This risk must be taken into account when starting treatment. The use of tools to detect changes in the cognitive status of these patients is necessary.

(II) Mood evaluation

At study initiation, no differences were observed between the two groups (untreated vs. treated) in the overall score, indicating the absence of depression. The evaluation of the score throughout the study period did not show a negative effect of ADT on the mental state. No significant differences were observed over time between the two groups and the intragroup between baseline and month 24 (mean [95% IC] 10.7 [1.5-14.9] vs. 7.3 [1.8-12.5]; $p = 0.16$ in the untreated group, and 7.4 [5.1-9.6] vs .7.1 [4.2-8.9] in the treated group, $p = 0.46$). When the 3 groups were analyzed separately, no significant differences were found between baseline ($p = 0.91$) and at 24 months ($p = 0.74$).

As before, despite not having been able to detect possible mood effects in our series, possibly due to low sensitivity of the tool used, the available evidence also points to the importance of taking into account the possibility that the mental state may be affected in some patients, especially in the early stages of treatment, when diagnosis is still recent and symptoms begin to appear. The use of tools to detect mood changes in these patients is necessary.

(III) Evaluation of quality of life

At study initiation, no differences were observed between the 2 groups (untreated vs. treated) in the score of the dimensions that make up this test or in the two summary indexes (indexes of physical and mental health). Both groups already showed impact on quality of life, the most affected domains being physical function and vitality, and, to a lesser extent, the emotional role, mental health, and social function. At 3 months, a deterioration in the assessment of the physical and mental health indexes was noted. The physical health index remained significantly lower throughout the study in the treated group. The mental health index stopped showing differences after 6 months.

Index scores at baseline:

- Physical health index: mean (95% CI) 49.4 (44.5-51.7) in the untreated group vs. 49.8 (43.0-51.2) in the treated group; $p = 0.21$.
- Mental health index: mean (95% CI) 48.8 (42.2 - 49.0) in the untreated group vs. 48.3 (41.9 - 49.0) in the treated group; $p = 0.17$.

Index scores at 24 months:

- Physical health index: mean (95% CI) 49.0 (44.0-51.9) in the untreated group vs. 47.0 (42.6 - 53.5) in the treated group; $p = 0.03$.
- Mental health index: mean (95% CI) 46.6 (41.4-49.3) in the untreated group vs. 46.9 (41.8-48.5) in the treated group; $p = 0.17$.

The intragroup evaluation showed that despite a significant reduction being observed in the mental health index at 3 months vs. baseline in the untreated group (not in the physical health index), such difference had disappeared at 6 months. In the treated group a significant reduction vs. the baseline value was observed for both indexes at month 3, which remained until the end of the study (24 months).

ADT discontinuation resulted in a recovery of the physical health index at 18 months after discontinuation ($p = 0.05$, quasi-significant). The mental health index showed no significant differences during this time. After treatment discontinuation, quasi-significant differences between group 1 and group 0 were observed only at the time of treatment discontinuation (month 6 for group 1)

These results are therefore in line with those reported in previous studies, in which the physical component was the most affected by the treatment. The effect is apparent from

month 3 onwards and is subsequently maintained, which supports the importance of follow-up. The effect on the mental component is not as clear, as significant differences are observed from baseline in the untreated group, indicating a deterioration.

Secondary endpoints

(I) Sexual dysfunction

Erectile dysfunction. At study initiation, both groups (untreated vs. treated) had mild to moderate erectile dysfunction, with no significant differences between groups (median[IQR]16.7 [15.3-20.2] in groups 1 and 2 vs. 17.8 [15.1-20.1] in group 0, $p = 0.90$). The analysis of erectile function in patients with normal erectile function at baseline ($n = 39$: 9 in group 0, 12 in group 1 and 18 in group 2) showed the significant effect of ADT on erectile function, whereby the IIEF-5 score at the end of study was already indicative of severe erectile dysfunction. The differences between the two groups are maintained over time, although the magnitude of this difference is lessened over time as radiotherapy also has an important effect on the patient's erectile function.

ADT discontinuation results in an improvement of erectile function (increased SHIM score), some patients even reaching the classification of "normal erectile function" in month 12. However, in subsequent months, a new deterioration of sexual function is noted in both groups, perhaps due to the effect of radiotherapy. The recovery of sexual function obtained after treatment discontinuation reaches after 1 year the same level as those patients who never received ADT.

Sexual desire

At study initiation, no differences were observed between the two groups (untreated vs. treated) in the overall score: median (IQR)52 (40-72) vs. 51 (44-78) respectively, $p =$

0.08. This score is indicative of a non-inhibited sexual desire. In patients with normal erectile function, scores were higher: median (IQR) 31.4 (28-73) in group 0, 29.6 (26-75) in group 1 and 33.2 (26-75) in group 2 ($p = 0.16$). Throughout the study, the negative effect of ADT was observed from month 3 onwards. The difference compared with the untreated group is maintained over time. Throughout the study, a mild but significant reduction in sexual desire is also observed in the untreated group (median [IQR] test score = 67 [50-81] at month 24 vs. 52 [40-72] at baseline, $p = 0.046$). ADT discontinuation results in a significant progressive improvement in sexual desire (score increase). The differences between the two groups are maintained over time. A year and a half after treatment discontinuation, sexual desire had not yet reached the level of those who never received ADT.

These results support that the deleterious effects on sexual function, described in over 90% of patients receiving ADT, must be taken into account in all patients who are to be treated with ADT, and especially in sexually active younger patients, given the devastating effect it can have on their self-esteem and quality of life.

Symptoms related to testosterone deficiency

At study initiation, a significant difference between the two groups was observed: mean (95% CI) 29.6 (27.1-32.1) in groups 1 and 2 vs. 22.8 (17.2-28.5) in group 0, $p = 0.028$. This score is indicative of testosterone deficiency in the former, with mild symptoms, and absence or no deficit in the latter. ADT showed a negative effect on the symptoms associated with testosterone deficiency, whereby at 24 months the symptoms go from being mild to being severe. It is likely that this increase is mainly due initially to the effect of ADT on sexual function, which would affect the score of the sexual domain of the AMSS and probably the psychological domain as well. Subsequently, such increase

would be due to other ADT effects reviewed in this study that would affect somatovegetative and psychological domains.

An increase in symptomatology was also observed in the untreated group, which although lower than that observed in the group who received ADT, was still significant. This increase in symptoms may be related to the effects of radiation on sexual function, in addition to other side effects also caused by radiation, and the possible course of the disease. This effect would be added to that of ADT in treated patients.

ADT discontinuation resulted in a progressive improvement in symptoms secondary to testosterone deficiency (lower score) until the category of "mild symptoms" was reached. Twelve (12) months after treatment discontinuation, differences between groups 0 and 1 were no longer significant (but had a quasi-significant value).

The assessment of secondary symptoms associated with treatment with ADT through the AMSS questionnaire, which integrates somatic, psychological and sexual aspects, summarizes several of the aspects discussed above, and again shows the impact that treatment has on the patient. Despite its low specificity, it would be a useful tool for the clinical evaluation of these three spheres during treatment.

Metabolic parameters and anemia

BMI, fasting blood glucose and hematocrit were determined, as they were the only parameters that showed no significant difference in terms of prevalence of comorbidities at study initiation between group 0 and groups 1 and 2. At study initiation, no differences were observed between the two groups in mean BMI, serum fasting glucose or hematocrit. At study completion, significant differences were only found in the

hematocrit value, which decreased in the group treated with ADT: mean (95% CI) 44.2 (37.9-46.9) in group 0 vs. 38.4 (35.7-43.0), $p = 0.004$. Hematocrit decrease was already evident after 6 months and persisted until the end of the study. ADT discontinuation results in a progressive increase in hematocrit values 1 year after treatment discontinuation, over which time it becomes similar to that of group 0.

When interpreting these results it is important to bear in mind some limitations. First, the small number of participating patients, which mainly affected the control group. The interpretation of the primary variables is also affected due to a lack of information about the socio-cultural level of the patients, which will significantly hinder upon the cognitive and quality of life questionnaires. On the other hand, there was no control group consisting of healthy patients, which would have made it possible to ascertain the effect of ADT from that caused by the baseline treatment (external radiotherapy) and the disease itself.

Conclusions

The results of our study in patients with newly diagnosed prostate cancer, in good health, who are to receive external radiotherapy with curative intent and those to be treated with ADT for 6 or 24 months, depending on their risk, show that:

1. ADT is not associated with cognitive impairment as assessed by the MEC questionnaire
2. ADT is not associated with mental impairment, as assessed by the Beck Depression Inventory.

3. The impact of ADT on quality of life is clear, affecting the physical health index and to a lesser extent the mental health index, as assessed by the SF-12 questionnaire. The effect on quality of life reverts 18 months after treatment discontinuation.
4. Erectile function and sexual desire are affected since treatment initiation, as assessed by the IIEF-5 and the Inhibited Sexual Desire test. The effect is greatly diminished 6 months after treatment discontinuation, being similar to that of untreated patients after 1 year. Sexual desire is also recovered, without reaching the level of untreated patients after 18 months of follow-up.
5. The increase in symptoms secondary to testosterone deficiency throughout treatment is evident, as assessed by the AMSS scale, going from mild at baseline to severe at study completion.
6. Hematocrit level decreased by 20% at 24 months. Hematocrit levels recovered progressively after treatment discontinuation.

1. Introducción

1.1. Cáncer de próstata: generalidades

Epidemiología

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en varones (1). En 2012 se diagnosticaron cerca de 1,1 millones de casos nuevos en todo el mundo, lo que supone el 15% de todos los cánceres diagnosticados. Su incidencia muestra una amplia variabilidad (de hasta 25 veces) entre los distintos países del mundo, lo que puede deberse, al menos en parte, al uso sistemático de métodos de diagnóstico precoz como la prueba del antígeno prostático específico (PSA) y a la mejora y extensión del uso de métodos de diagnóstico por imagen. España ocuparía una posición intermedia en la incidencia anual (1).

En nuestro país, se trata del cáncer más frecuente en varones, por delante del cáncer de pulmón y el colorrectal, y el segundo más frecuente a nivel global (ambos sexos), por lo que constituye un importante problema de salud pública (2). Según datos de un estudio que agrupó 13 registros de cáncer de base poblacional, la tasa de incidencia estandarizada por edad se ha incrementado desde 31,5 hasta 86,6 por 100.000 varones-año (valores durante el periodo 1975–2004), con un incremento del 1,3% anual hasta 1990, y del 7,3% a partir de entonces (3). La incidencia en varones de 65 años o más se redujo de un 87% en el periodo 1990–1994 hasta un 79% en el periodo 2000–2004. Además de las mejoras en el diagnóstico comentadas anteriormente, este incremento podría en parte deberse también a cambios en la prevalencia de los factores de riesgo para padecer cáncer de próstata (3).

Los datos más recientes acerca de la incidencia de cáncer de próstata en nuestro país provienen de un registro realizado en 2010 entre 4.087 varones que acudieron a consultas de urología. Este registro ha revelado una tasa de incidencia de 82,27 por 100.000 varones-año, con cerca de 21.000 nuevos casos de cáncer de próstata anuales (4-6). La edad es el principal factor de riesgo para el cáncer de próstata, seguido de la raza/etnia y la historia familiar (7).

La distribución de casos por grupos de edad se muestra en la figura 1.1.

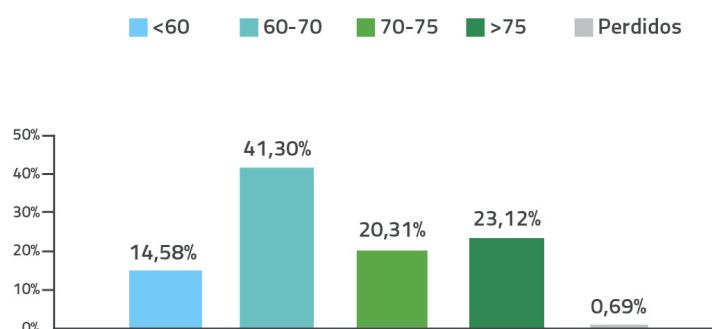


Figura 1.1. Frecuencia de casos de cáncer de próstata por grupos de edad (4).

Por otro lado, el cáncer de próstata supone la quinta causa de muerte en varones a nivel mundial, con 307.000 muertes en 2012 (6,6% de todas las muertes en varones). Debido a que la prueba del PSA tiene un efecto mucho mayor sobre la incidencia que sobre la mortalidad, las variaciones entre los distintos países por lo que respecta a esta última son menos acusadas (de hasta 10 veces). El número de muertes anuales por cáncer de próstata es mayor en países menos desarrollados (165.000 en 2012 frente a 142.000 en países desarrollados). España ocuparía una posición intermedia en cuanto a la mortalidad por esta causa (1).

Un estudio acerca de la evolución de la tasa de mortalidad por cáncer de próstata realizado en nuestro país ha mostrado que, durante el periodo comprendido entre 1991 y 2005, la tasa bruta de mortalidad se incrementó en un 0,7% anual ($p > 0,05$), pasando de 23,1 defunciones por 100.000 varones-año en 1991 a 25,9 en 2005. Sin embargo, una vez controlado el efecto del incremento y del envejecimiento de la población, se observó que la tasa de mortalidad por esta causa experimentó un considerable descenso que, a partir de 1996, fue del 2,7% anual ($p < 0,05$) (fig. 1.2) (8). Se cree que la mejora en el diagnóstico precoz y en el tratamiento en estadios poco avanzados de la enfermedad han jugado un papel importante en este descenso (8).

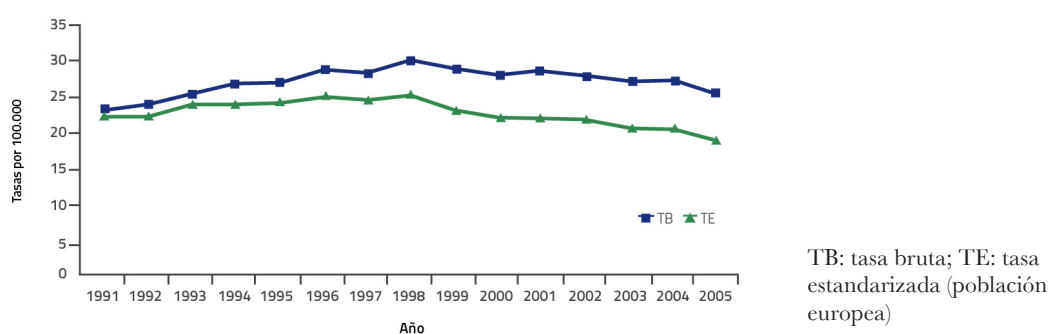


Figura 1.2. Tasas de mortalidad por cáncer de próstata (por 100.000 varones-año) en España (1991-2005)(8).

Por otro lado, el estudio realizado a partir de los 13 registros de cáncer comentado anteriormente mostró un incremento anual de la mortalidad del 0,7% desde 1980 hasta 1998, reduciéndose luego un 3,6% hasta 2007 (3).

De forma global, aunque el cáncer de próstata es el que presenta la incidencia más elevada (21,7%) en varones, la mortalidad es superior para el cáncer de pulmón (27,4%). Por este motivo, la prevalencia a 5 años es mayor para el cáncer de próstata (31,4%) (tabla 1.1).

Tabla 1.1. Incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años de los tres tipos de cáncer más frecuentes en hombres a nivel internacional.

Cáncer	Incidencia			Mortalidad ¹			Prevalencia a 5 años ²		
	Número	(%)	ASR(W)	Número	(%)	ASR(W)	Número	(%)	ASR(W)
Próstata	27.853	21,7	65,2	5.481	8,6	8,6	1.025.559	31,4	527,3
Pulmón	21.780	16,9	52,5	17.430	27,4	40,3	22.768	7,0	117,1
Colorrectal	19.261	15,0	43,9	8.742	13,7	17,1	53.691	16,4	276,1

Incidencia y mortalidad para todas las edades. Prevalencia a 5 años sólo en la población adulta. Proporciones por 100.000. Modificado de “Las cifras del cáncer en España 2014”, Sociedad Española de Oncología Médica (3).

1. Globocan 2012 (1); 2. Bray et al. 2013 (4).

Estadificación y clasificación anatomopatológica

Las Guías de manejo del cáncer de próstata de la *European Association of Urology* (EAU, 2015) (7), recomiendan la clasificación de la TNM (Tumor primario / ganglios linfáticos regionales / metástasis distantes) del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (9) para la estadificación del cáncer (extensión extraprostática). El sistema de gradación de Gleason (modificado) constituye el factor pronóstico aislado más potente del comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento (10). La agrupación por etapas mediante la clasificación TNM, la puntuación Gleason y el nivel de PSA (o únicamente la TNM si estas dos últimas no están disponibles) determina las opciones de tratamiento, la expectativa de supervivencia o de curación (pronóstico). Estas etapas van desde la I (la menos avanzada) hasta la IV (la más avanzada).

Otros parámetros como el volumen prostático tienen un valor pronóstico controvertido, si bien el umbral de volumen de 0,5 ml sigue siendo importante para distinguir entre un cáncer insignificante o clínicamente importante (7).

Presentación clínica

El cáncer de próstata presenta un amplio espectro de comportamientos clínicos, siendo indolente en algunos individuos y agresivo y rápidamente metastásico en otros. La velocidad de progresión es, por tanto, muy variable. La esperanza de vida disminuye a medida que la enfermedad progresa hacia un estadio más avanzado.

No existe un cuadro clínico específico del cáncer de próstata. En las primeras fases, cuando el tumor está limitado a la próstata, puede ser asintomático o acompañarse de síntomas obstructivos leves atribuibles a una hiperplasia benigna. En tumores localmente avanzados aparecen síntomas claramente obstructivos y de urgencia miccional. Aunque estos síntomas pueden estar originados con mayor frecuencia por una hipertrofia benigna, su estudio puede conducir al diagnóstico de cáncer de próstata. Los tumores avanzados pueden acompañarse de edema o hinchazón de piernas, dolor óseo originado por la metastatización al hueso el lugar más frecuente de metastatización, y debilidad o pérdida de fuerza en piernas por compresión de la médula espinal.

Una sintomatología genitourinaria sugestiva de cáncer de próstata que muestra indicios en las tres principales pruebas diagnósticas (tacto rectal anormal, concentración sérica elevada del PSA y presencia de lesiones hipoecogénicas en ecografía transrectal [ETR]) deben inducir a la realización de una biopsia prostática de confirmación. Un examen histopatológico permite la gradación y la determinación de la extensión del tumor.

En el registro nacional anteriormente comentado, de los casos nuevos diagnosticados, el 90% se consideró potencialmente curativo. El 65% de los tumores primarios se clasificaron como T1 en la clasificación TNM (el 95,5%, T1c) y el 4% fueron

metastáticos. Sólo el 11,6% de los casos presentaba síntomas asociados al tumor en el momento del diagnóstico, siendo los más frecuentes la hematuria (31,2%), el síndrome constitucional (20,8%) y el dolor óseo (20,6%). La compresión medular se constató en apenas el 1,5% de los casos. Cerca de uno de cada tres hombres (39,5%) manifestaba síntomas prostáticos. El 78% presentaba un volumen prostático ≤ 50 g, y se detectó el tumor en uno de cada tres tactos rectales. El 91% de los casos no tenía antecedentes familiares (6).

1.2. El papel de la testosterona en el cáncer de próstata

Papel de la testosterona sobre las células prostáticas

Las células prostáticas dependen fisiológicamente de los andrógenos para estimular su crecimiento, función y proliferación (11). El efecto de los andrógenos sobre las células epiteliales de la próstata y el estroma que las rodea es multifactorial. El transporte de la testosterona al interior de la célula epitelial prostática, donde es convertida en el metabolito activo dihidrotestosterona por la enzima 5α reductasa, y la subsecuente estimulación del receptor androgénico citoplasmático, resulta en la potenciación de numerosos procesos mediados por el aumento de la transcripción de varios genes afectados por el receptor androgénico. Las consecuencias de este proceso incluirían un incremento de la angiogénesis originada por la activación de los factores de crecimiento epitelial y de crecimiento endotelial vascular, junto a un incremento de la proliferación epitelial y a una reducción de la apoptosis (12). De esta forma, aunque la testosterona no es de por sí oncogénica, resulta esencial para el crecimiento y la perpetuación de las células tumorales (11).

El efecto de la testosterona ha sido demostrado en modelos experimentales en animales en los que se ha inducido tumores prostáticos mediante suplementación androgénica. De hecho, se ha visto que puede provocar el desarrollo de cáncer de próstata en ciertos animales (12).

Cuando las células prostáticas son privadas de la estimulación androgénica sufren apoptosis (7).

Regulación de la síntesis de testosterona

La secreción de testosterona está regulada por el eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal. Las gonadotropinas son hormonas secretadas por las células gonadotropas de la hipófisis (glándula pituitaria) de los vertebrados, que intervienen en la función de las gónadas (testículos y ovarios) y regulan diferentes etapas de la reproducción. Las dos principales son la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH). La LH estimula la producción de testosterona por las células de Leydig de los testículos y las células de la teca de los ovarios.

El control hipotalámico de la función hipofisaria está determinado por la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La secreción de GnRH se produce de una manera pulsátil, lo que es indispensable para la secreción normal de gonadotropinas dado que la administración continua de GnRH conduciría a una desensibilización de los receptores y a una disminución de la secreción de gonadotropinas (13).

La testosterona circulante se aromatiza y se transforma a nivel periférico en estrógenos. Éstos, junto con los andrógenos circulantes, ejercen un control por retroalimentación negativa sobre la secreción hipofisiaria de LH (fig. 1.3) (7).

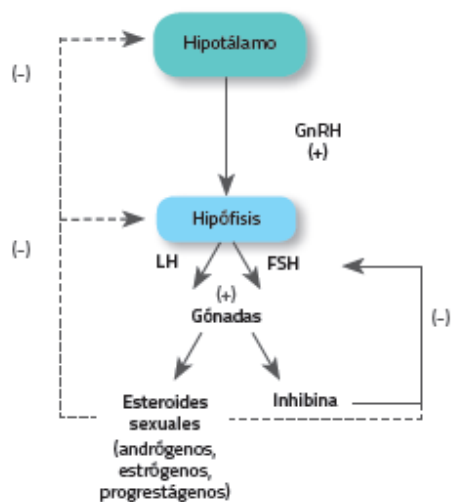


Figura 1.3. Esquema de la regulación de la síntesis de andrógenos.

1.3. La terapia de privación androgénica en el cáncer de próstata

Breve historia

En 1941 Huggins y Hodges publicaron “*Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of oestrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate*”(14). Este trabajo demostró por primera vez que la reducción del nivel de testosterona mediante castración quirúrgica (orquidectomía) o mediante inyección de estrógenos inducía una regresión significativa del cáncer de próstata constatada por marcadores bioquímicos como la fosfatasa ácida o la fosfatasa alcalina, así como un alivio rápido de los síntomas cuando éste era metastásico y cursaba con síntomas (mejoría clínica). Este trabajo abrió la puerta a lo que se conoce como terapia de privación androgénica (TDA), considerada hoy en día un elemento clave en el arsenal terapéutico en el tratamiento del cáncer de próstata.

Métodos de privación androgénica

La privación androgénica puede lograrse mediante la supresión de la producción de andrógenos o por la inhibición de su acción (7). La primera puede conseguirse mediante castración quirúrgica (orquidectomía) o, preferentemente, mediante castración médica

(tratamiento hormonal)(7). Este tratamiento puede normalizar el PSA en más del 90% de los pacientes y una reducción significativa del tamaño del tumor en el 80-90% de ellos (15). La segunda se conseguiría mediante la inhibición competitiva a nivel de su receptor en las células prostáticas con los denominados “antiandrógenos” (7). A su vez, ambos métodos pueden combinarse, logrando lo que se denomina un “bloqueo androgénico completo” (también referido como “máximo o total” (BAC). Los diferentes grupos farmacológicos poseen ventajas y desventajas en cuanto a sus efectos, eficacia, reacciones adversas medicamentosas, así como a su corto a largo plazo. Por lo tanto, es importante que el tratamiento para el cáncer de próstata sea individualizado de acuerdo a las necesidades de los pacientes.

Orquiectomía bilateral

Pese a ser una técnica relativamente sencilla, su irreversibilidad y el rechazo que produce por considerarse un “ataque contra la virilidad”, unido a la posibilidad de lograr la castración con opciones farmacológicas igualmente eficaces, han provocado que la opción de la orquiectomía bilateral caiga paulatinamente en el desuso (7).

La orquiectomía es el método de referencia de la TDA, de forma que el objetivo de ésta es la denominada “concentración de castración” o concentración de testosterona a la que se llega mediante castración quirúrgica (7). Esta concentración se ha establecido en < 50 ng/dl, aunque hay autores que proponen una cifra más baja (< 20 ng/dl) a raíz del desarrollo de métodos de valoración de la testosterona más precisos (ej. quimioluminiscencia) que han conseguido establecer esta concentración en niveles más bajos (15 ng/dl) (16).

Castración médica

Aunque el primer tratamiento hormonal utilizado fueron los estrógenos, su uso de asocia a efectos adversos trombogénicos graves (17). Años más tarde, en los 80, el descubrimiento del receptor de la GnRH y la síntesis del primer análogo de éste (agonista de la hormona liberadora de LH [LHRH]) estableció definitivamente la TDA(18). Sin embargo, actualmente existe un interés renovado por los estrógenos provocado fundamentalmente por los efectos adversos y el alto coste relacionado con el uso a largo plazo de los agonistas de la LHRH, además de nueva evidencia científica a favor de éstos (7).

Los agonistas de la LHRH, usados desde hace más de 20 años en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, constituyen la principal TDA en nuestros días. Los agonistas de la LHRH logran una desensibilización permanente de los receptores hipofisiarios de la LHRH mediante su ocupación permanente(13), lo que suprime la liberación de la LH y FSH y, por tanto, la producción de testosterona (7). La “concentración de castración” se logra al cabo de 2-4 semanas hasta en un 90% de los pacientes (7).

Los agonistas de la LHRH disponibles en la actualidad incluyen los principios activos buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina e histrelina. Generalmente se administran en forma de inyecciones de liberación retardada en un régimen cada 1, 2, 3, 6 ó 12 meses. Tras la primera inyección (2-3 días) suele tener lugar una “oleada de testosterona” o “efecto llamarada” (*flare-up*) que suele persistir durante la primera semana de tratamiento (19). Los distintos principios activos tienen una efectividad similar, aunque presentan diferencias a nivel práctico que han de ser tenidas en cuenta

en la práctica clínica diaria que incluye, entre otras, su forma de administración y la disponibilidad para uso inmediato (7).

Recientemente se han desarrollado los antagonistas de la LHRH, que actúan sobre los mismos receptores que los agonistas de la LHRH. Sin embargo, a diferencia de éstos, se unen de manera inmediata a los receptores, dando lugar a una inhibición inmediata de la liberación de LH, FSH y testosterona. Se evita así el “efecto llamarada” asociado al uso de los agonistas de la LHRH. Pese a lo atractivo de su modo de acción, los estudios que avalan su uso son limitados(7). En un metanálisis reciente los antagonistas de la LHRH han demostrado tener una eficacia similar a la de leuprorelina y goserelina. También se ha puesto de manifiesto la ausencia de “efecto llamarada” (fig. 1.4) (20).

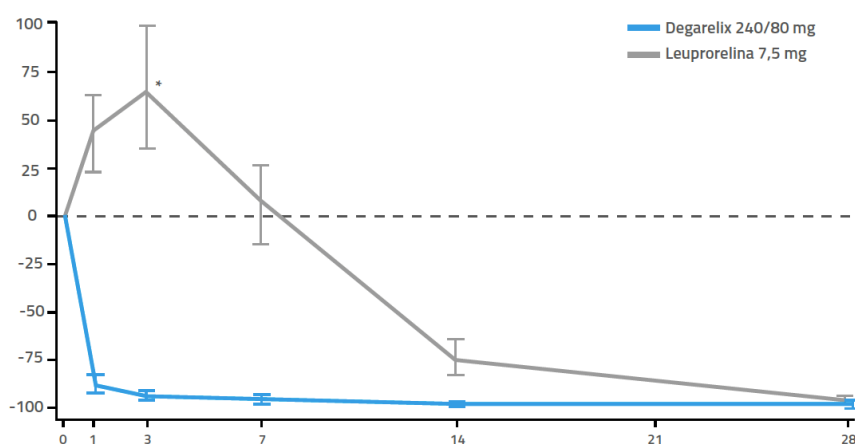


Figura 1.4. Comportamiento de la testosterona con la administración de un agonista de la LHRH (leuprorelina) que muestra una elevación o “efecto llamarada” consiguiendo niveles de castración a partir de la segunda semana vs. antagonista de la LHRH (degarelix) que suprime la testosterona desde el primer momento(20).

Inhibición de la acción de los andrógenos

Los antiandrógenos compiten con la testosterona y la dihidrotestosterona a nivel del receptor presente en el núcleo de la célula prostática, favoreciendo la apoptosis e

inhibiendo el crecimiento del cáncer de próstata (21). Tienen un papel importante cuando se inicia la terapia con agonistas de la LHRH porque evitan el “efecto llamarada” (21). Esta prevención es especialmente importante en pacientes sintomáticos o cuando este efecto puede provocar complicaciones graves (7).

Según su estructura química se clasifican en: antiandrógenos esteroideos y no esteroideos. Los primeros son fármacos del grupo de las progestinas con un doble efecto: a nivel periférico compiten con los andrógenos a nivel del receptor, mientras que a nivel central tienen un efecto progestacional impidiendo la liberación de gonadotrofinas por retroalimentación negativa lo que resulta en una reducción de los niveles de testosterona plasmática (7, 22). Fármacos de este tipo son el acetato de ciproterona, el acetato de megestrol y el acetato de medroxiprogesterona (7). Los segundos sólo compiten con los andrógenos a nivel del receptor, por lo que no disminuyen la concentración de testosterona, que se mantiene normal e incluso puede elevarse ligeramente. Fármacos de este tipo son la nilutamida, la flutamida y la bicalutamida (7).

Modalidades de tratamiento hormonal

Bloqueo hormonal completo vs. bloqueo hormonal simple

El bloqueo hormonal completo supone la adición de un antiandrógeno periférico (flutamida o bicalutamida) al análogo de la LHRH o a la castración quirúrgica. Los resultados de esta combinación son contradictorios aunque las revisiones sistemáticas otorgan un beneficio en supervivencia $< 5\%$ con antiandrógenos no esteroideos tras 5 años de tratamiento (nivel de evidencia 1a). A esto debe añadirse un incremento del coste económico y el incremento de la toxicidad(23-25).

De acuerdo a las Guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), en pacientes metastásicos con riesgo de complicaciones debe utilizarse el antiandrógeno periférico junto al análogo de la LHRH desde el inicio del tratamiento para evitar el “efecto llamarada” (26).

Monoterapia con antiandrógenos periféricos

El tratamiento en monoterapia con antiandrógenos periféricos puede realizarse con bicalutamida a dosis de 150 mg/24 h. Un análisis conjunto de datos demostró su inferioridad respecto a la castración en tumores M1 en lo que se refiere a la supervivencia (solamente 6 semanas) siendo equivalente en tumores M0 (27, 28).

Sus ventajas incluyen la preservación de la función sexual y de la densidad mineral ósea. Sus principales desventajas son la aparición de ginecomastia y mastodinia entre un 65% y un 70% de los pacientes. De acuerdo a las Guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la bicalutamida puede ser apropiada para pacientes que acepten los problemas de este bloqueo pero quieran preservar la función sexual (29).

TDA intermitente

A largo plazo, el BAC no logra eliminar toda la población de células malignas. Se desconoce el motivo de esto. Por ello, tras un promedio de 24 meses el tumor recidiva y retorna a un estado de crecimiento independiente de los andrógenos. Dado que esta progresión puede comenzar poco después de la administración de la TDA, coincidiendo con el cese de la diferenciación inducida por andrógenos de las células progenitoras, la interrupción de la privación androgénica antes de la progresión de las células independientes de los andrógenos implicaría que cualquier crecimiento tumoral posterior se mantendría exclusivamente por la proliferación de células progenitoras

dependientes de los andrógenos. Así, las células progenitoras deberían ser sensibles de nuevo a la privación androgénica. La denominada “TDA intermitente” retrasaría así la aparición del clon independiente de andrógenos (6).

De esta forma, la TDA intermitente disminuiría el coste, los efectos secundarios del bloqueo y lograría un potencial retraso a la fase de resistencia a la castración.

Esta modalidad de tratamiento consiste en la retirada de TDA para reintroducirla ante la evidencia de recurrencia o progresión tumoral. Implica un estrecho seguimiento del paciente mediante la valoración del PSA, reiniciando la terapia cuando éste alcance niveles de 4-10 ng/ml en tumores no metastásicos y de 10-20 ng/ml en tumores metastásicos o ante la progresión clínica de la enfermedad. Es imprescindible una respuesta inicial a la TDA adecuada, que debe prolongarse al menos 6-9 meses.

Dos revisiones sistemáticas de 7 ensayos clínicos en fase 3 aleatorizados(30, 31) no han mostrado diferencias significativas entre la TDA intermitente y continua con respecto a la supervivencia. Sólo algunos estudios lograron demostrar una superioridad en la función sexual y física y en el bienestar general. En el mayor ensayo realizado en pacientes M1b (n = 1.535), la mediana de supervivencia fue 7 meses inferior en el brazo tratado con TDA intermitente, con una respuesta superior en los pacientes con mayor carga tumoral. Sin embargo, los resultados no son concluyentes dados los amplios límites del intervalo de confianza(32). Los datos de este estudio hacen dudar acerca de los beneficios de la terapia intermitente en M1 aunque las Guías de la EAU la consideran una opción. Para estas Guías, el bloqueo intermitente debe ser el estándar tras recidiva a radioterapia(33).

Bloqueo precoz vs. bloqueo tardío

Un aspecto especialmente controvertido en la TDA es el momento en el que ha de iniciarse el tratamiento, es decir, si habría que comenzar la terapia con TDA una vez diagnosticado el cáncer de próstata avanzado o si, por el contrario, habría que esperar a la presencia de síntomas o signos de progresión. Se carece de estudios de calidad que comparen ambas modalidades. Las diversas revisiones parecen indicar que, iniciada precozmente, la TDA tendría un efecto sobre la progresión de la enfermedad y las complicaciones asociadas a ésta, más que sobre la supervivencia global (34). El mayor freno a su uso sería su efecto sobre la morbilidad y la calidad de vida del paciente, como se verá más adelante.

En pacientes metastásicos sintomáticos el tratamiento debe iniciarse de manera precoz con el fin de paliar los síntomas y evitar complicaciones como fracturas o compresión medular (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A)(7). En pacientes metastásicos asintomáticos o localmente avanzados no está definido el momento óptimo de inicio, como concluyen las Guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO)(35) y las de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)(36). Una revisión Cochrane otorga al bloqueo precoz un mínimo beneficio sobre la supervivencia (5,5% a 10 años) en estos pacientes, pero se asocia a un retraso de la progresión de la enfermedad y a disminución de las complicaciones con respecto al bloqueo tardío (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A). En pacientes informados el bloqueo tardío puede ser una opción aceptable (nivel de evidencia 3, grado de recomendación B). En pacientes localmente avanzados M0 la hormonoterapia precoz debe ser considerada en pacientes de alto riesgo (PSA > 50 ng/ml y un tiempo de duplicación del PSA < 12 meses) (nivel de evidencia 2a, grado de recomendación A)(37).

El tratamiento con bloqueo hormonal, de manera exclusiva y no asociado a otra terapia, es realizado en la práctica clínica habitual de nuestro país. En el 27,3% de los tumores localizados de alto riesgo y en el 41,5% de los tumores localmente avanzados se utiliza este tratamiento de manera exclusiva(6). La hormonoterapia no es una alternativa con intención curativa pero constituye una elección válida en pacientes en los que una indicación radical no esté contemplada por razones de edad, comorbilidad o deseo del paciente. El grado de recomendación es C. Las opciones de terapia hormonal en este escenario incluyen la TDA continua frente intermitente, siendo la duda más importante la implantación de un bloqueo precoz vs. tardío en pacientes asintomáticos. Los resultados del mayor estudio en pacientes con tumores T0-4 N0-2M0 (n = 985), que fueron seguidos durante más de 12 años, no otorga al tratamiento precoz un beneficio significativo en supervivencia cáncer-específica. Sin embargo, dado que los pacientes con un PSA >50 ng/ml o con un tiempo de duplicación del PSA <12 meses mostraron un incremento significativo de mortalidad, pueden ser potenciales beneficiarios de una instauración precoz del bloqueo hormonal (38).

Indicaciones

En líneas generales las indicaciones actuales del tratamiento hormonal en monoterapia, con su grado de recomendación según las Guías de la EAU actualizadas de 2015 (7) y las Guías de la NCCN de 2014 (26) son:

- Cáncer de próstata metastásico: es la opción estándar y obligada en caso de tumores sintomáticos (grado de recomendación A).

- Cáncer de próstata M0, N+: estándar si existen más de 2 ganglios afectados en linfadenectomía (grado de recomendación A). En monoterapia si el paciente no es subsidiario de tratamiento local (grado de recomendación A).
- Cáncer de próstata sintomático, T3-4 amplio con alto PSA ($> 25\text{-}50\text{ ng/ml}$), tiempo de duplicación del PSA < 1 año o no subsidiario de tratamiento local (grado de recomendación A).
- Cáncer de próstata estadio T1b-T2c sintomático en pacientes que necesitan paliación de síntomas no subsidiarios de tratamiento curativo (grado de recomendación C).
- En combinación con radioterapia en pacientes T1a-T2c de alto riesgo, el tratamiento adyuvante y concomitante demuestra aumento supervivencia global (grado de recomendación A).
- En combinación con radioterapia en tumores T3-T4, la hormonoterapia de larga duración (3 años) ha demostrado un incremento de la supervivencia global (grado de recomendación A).
- En recidiva del PSA tras prostatectomía radical no hay evidencia disponible de las ventajas de un bloqueo precoz a nivel de supervivencia, si bien en pacientes con un tiempo de duplicación del PSA corto (< 12 meses) y alta expectativa de vida puede estar indicado un bloqueo precoz (grado de recomendación C).

La TDA como tratamiento adyuvante y adyuvante; hormonoterapia y radioterapia.

La TDA puede aplicarse como terapia adyuvante o adyuvante en el cáncer de próstata localmente avanzado manejado con radioterapia externa con intención curativa. Varios estudios aleatorizados han mostrado una clara ventaja de la TDA administrada con la radioterapia frente a la radioterapia sola en al menos algunos pacientes con cáncer de

próstata no metastático (39-42). La mayoría de estos estudios incluyeron pacientes con alto riesgo de progresión evidenciado por su estado clínico, el nivel de PSA o el grado Gleason. Las guías de la EAU recomiendan el tratamiento con TDA en los siguientes escenarios(7):

- Pacientes de alto riesgo: se recomienda el tratamiento con TDA antes y después de la radioterapia dado que se ha visto que aumenta la supervivencia global (nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B). En tumores localizados de riesgo alto (Gleason ≥ 8 o PSA ≥ 20 ng/ml) se recomienda ciclo largo de hormonoterapia ya que el ciclo corto no ha demostrado aumentar la supervivencia (nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B)(39).
- Pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (T3-4 N0 M0) con un estado funcional suficiente como para recibir radiación de haz externo (EBRT, por sus siglas en inglés: *external beam radiotherapy*): el tratamiento recomendado es EBRT y TDA a largo plazo. No se recomienda la TDA sola (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A)(40, 43).
- Pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (T3-4 N0 M0): se recomienda TDA concomitante y adyuvante durante una duración total de 3 años, usando EBRT en pacientes con un estado funcional OMS0-2 dado que se ha visto que aumenta la supervivencia global (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A)(40, 43).
- Subgrupo de pacientes T2c-T3 N0-X y un grado Gleason de 2-6: puede ser recomendable el tratamiento a corto plazo con TDA antes y después de la radioterapia, ya que podría favorecer la supervivencia global (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A)(42).

- Pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo c-pN1 M0, sin comorbilidades graves: se recomienda la radiación pélvica externa y tratamiento adyuvante inmediato con TDA y a largo plazo dado que puede mejorar la supervivencia global, la tasa de fallo específica de la enfermedad, la tasa de fallo metastásica y el control bioquímico(44).

Por el contrario, de acuerdo a estas Guías (7), la terapia adyuvante con TDA no aportaría una ventaja significativa en pacientes sometidos a prostatectomía radical en lo que respecta a la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión (nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A), y no se recomienda la TDA con análogos de la GnRH a corto (3 meses) o largo plazo (9 meses) en estadios T1-T2 de la enfermedad. El tratamiento adyuvante tampoco aportaría beneficios en la supervivencia a 10 años (nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A). La TDA precoz estaría únicamente indicada en caso de recidiva del PSA indicativa de recidiva sistémica dado que da lugar a una menor frecuencia de metástasis clínica (Grado de recomendación B), pudiendo usarse análogos de la LHRH/orquiectomía o un antiandrógeno no esteroideo como la bicalutamida (grado de recomendación A).

Una revisión Cochrane de 2009 sobre “Terapia hormonal adyuvante y adyuvante para el cáncer de próstata localizado y localmente avanzado” concluye que: “La terapia hormonal combinada con prostatectomía o con radioterapia se asocia a beneficios clínicos significativos en pacientes con cáncer de próstata local o localmente avanzado. Se puede lograr un control local significativo cuando se administra antes de la prostatectomía o de la radioterapia, lo que puede mejorar la calidad de vida del paciente. Cuando se administra como adyuvante a estas terapias principales, la terapia hormonal no sólo proporciona un método para el control local, sino que también hay

pruebas de una ventaja significativa para la supervivencia. Sin embargo, la terapia hormonal se asocia a efectos secundarios significativos como sofocos y ginecomastia, así como implicaciones de costos. Por lo tanto, la decisión de utilizar la terapia hormonal se debe tomar a nivel local, entre el paciente, el médico y el auditor, y se deben tener en cuenta los beneficios clínicos, la toxicidad y el coste. Se necesitan más investigaciones para guiar la elección, la duración y el esquema de la TDA y la repercusión de ésta a largo plazo, con respecto a la toxicidad y a la calidad de vida del paciente”(45).

Efectos adversos

La testosterona está involucrada en multitud de procesos fisiológicos del varón adulto a través de su unión a receptores androgénicos presentes en una amplia variedad de órganos y tejidos (tabla 1.2). Así, además del mantenimiento de la función prostática, entre los principales efectos biológicos de la testosterona se incluyen el mantenimiento del estado de ánimo, el deseo (libido) y el comportamiento sexual, las características sexuales secundarias (ej. distribución del vello corporal), la fuerza y la masa muscular, la densidad mineral ósea, la función seminal, una serie de parámetros metabólicos y la homeostasis de glóbulos rojos. Algunos efectos de la testosterona no han sido estudiados en profundidad, como es el caso de los efectos sobre la función cognitiva y anímica(46).

Tabla 1.2. Órganos, tejidos y sistemas target de la testosterona(46).

Órgano, tejidos o sistemas
Cerebro
Pituitaria
Órganos reproductores Próstata, vesícula seminal, epidídimo Testículos Pene
Pecho
Piel Folículos pilosos: vello sexual, cuero cabelludo Glándulas sebáceas
Septo respiratorio superior
Laringe
Hueso
Sistema hematopoyético
Músculo
Sistema vascular
Hígado

Así, aunque la TDA ha demostrado tener un beneficio sobre la supervivencia en los pacientes con cáncer de próstata, puede causar también una morbilidad y reducción de la calidad de vida significativas. Estos importantes efectos comprometen su uso continuado tanto en estadios tempranos de la enfermedad como a largo plazo. Diversas revisiones sistemáticas recientes han recogido la evidencia disponible acerca de los efectos adversos de la TDA extraída de estudios aleatorizados y no aleatorizados, revisiones y metanálisis(15, 47-49). La incidencia de estas complicaciones se muestra en la Tabla 1.3. La relevancia de estos efectos se resume a continuación. La evidencia disponible acerca de estos efectos se comenta con más detalle en el apartado correspondiente a la Discusión.

Tabla 1.3. Incidencia de efectos adversos asociados al tratamiento con TDA(50) .

Efectos adversos	Incidencia
Sofocos	55-80%
Anemia	90% presenta 10% descenso Hb. 13% presenta > 25% descenso Hb.
Disfunción eréctil	50-100%
Incremento de peso, debilidad muscular, acumulo de grasa	Común
Depresión	Común
Osteoporosis	1,4-2,6% al año
Fracturas relacionadas con la pérdida hormonal	Común
Ginecomastia	13-70%, según medicamento.
Fatiga	13%
Cambios en perfil lipídico	Común
Síntomas gastrointestinales	22%
Intolerancia a la glucosa	Raro
Detrimento de la función cognitiva	> 50%
Debilidad general	Común

Disfunción sexual

Más del 90% de los varones tratados con TDA padecen algún tipo de disfunción sexual (50-54), especialmente pérdida de deseo sexual, de fantasías sexuales y de sueños eróticos. El descenso del nivel de óxido nítrico y de presión intracavernosa puede afectar también a la función eréctil (55). La disfunción sexual se deteriora aún más a lo largo del tratamiento. Este efecto es sin duda el más conocido y anticipado dado el importante impacto que tiene sobre la autoestima y la calidad de vida del varón que lo padece, y puede ser especialmente devastador en pacientes jóvenes sexualmente activos, sobre todo cuando se suma a otros efectos de la TDA sobre la distribución muscular y de la masa grasa (56). Puede además tener un importante impacto sobre la pareja (57, 58).

Aunque el tratamiento farmacológico puede restaurar la capacidad de tener una erección, la pérdida de libido suele limitar la motivación de los pacientes para buscar

soluciones a su disfunción eréctil (59). De ahí, la importancia de educar a los pacientes y a sus parejas en estos efectos adversos antes de iniciar el tratamiento. Otras estrategias para paliar el efecto sobre la libido incluyen el uso de parches de estrógeno (15).

No sólo la función sexual, la TDA puede afectar también al tamaño del pene y de los testículos. Un estudio prospectivo en 47 varones con cáncer de próstata localmente avanzado que recibían radiación y agonistas de la LHRH mostró que el pene sufría un acortamiento significativo a los 18 meses de tratamiento (de una media de 14,2 cm hasta 8,6 cm, $p < 0,001$) (60). Este efecto se ha asociado a un rechazo a esta terapia (61).

Efectos metabólicos

Las consecuencias metabólicas del tratamiento con TDA son también conocidas, habiéndose evidenciado tanto en estudios prospectivos como de base poblacional (47, 62). El tratamiento con TDA ha demostrado asociarse a un incremento de la obesidad, una reducción de la sensibilidad a la insulina y a una alteración de los lípidos plasmáticos (63). Este último efecto parece ser el más frecuente y puede aparecer ya desde los tres meses de iniciar el tratamiento (64). Estas alteraciones pueden asociarse a una mayor incidencia de diabetes y de enfermedad cardiovascular (63), lo que explicaría la alta frecuencia de enfermedad cardiovascular observada en pacientes tratados con TDA (48). No está claro si el mayor riesgo de padecer un evento cardiovascular viene determinado por una morbilidad cardiovascular preexistente mayor o por el tipo de TDA (65). Es importante tener en cuenta que la alta media de edad de diagnóstico del cáncer de próstata hace que muchos de los pacientes presenten varios factores de riesgo cardiovascular.

Es de resaltar que alteraciones asociadas al uso de TDA como son el incremento de la glucosa en ayunas, la alteración lipídica, el incremento del perímetro abdominal, los cambios en la composición corporal y la obesidad, forman parte de las diferentes definiciones de síndrome metabólico. Es el caso de las Guías del *Adult Treatment Panel III* (ATP III) que incluyen: perímetro de cintura > 102 cm, triglicéridos > 150 mg/dl, colesterol-HDL < 40 mg/dl, tensión arterial > 130/80 mmHg y glucosa en ayunas > 110 mg/dl (66). Sin embargo, al contrario que el síndrome metabólico, la TDA incrementa la grasa subcutánea y el colesterol-HDL (63), aunque se desconoce si esto último puede tener un efecto cardioprotector (67). Ningún estudio ha conseguido demostrar un efecto consistente sobre la tensión arterial, aunque sí un incremento en la rigidez arterial asociado al tratamiento durante 6 meses (68). El efecto de la TDA sobre la prevalencia de síndrome metabólico ha sido puesta de manifiesto en un estudio transversal llevado a cabo en 50 varones, 20 de los cuales con cáncer de próstata en tratamiento con TDA durante al menos 12 meses (grupo TDA), 18 varones eugonádicos de edad similar con cáncer de próstata no metastático que recibieron tratamiento local y en los que se había evidenciado recientemente un incremento del PSA (grupo no TDA) y 20 varones eugonádicos de edad similar control (grupo control). Este estudio mostró una prevalencia estadísticamente superior (> 50%) de síndrome metabólico, definido mediante la ATP III, en el grupo TDA con respecto a los otros dos grupos ($p < 0,01$ vs. el grupo no TDA y $p = 0,03$ vs. el grupo control). Los parámetros más alterados en el grupo TDA fueron la obesidad abdominal, la glucosa en ayunas y los triglicéridos (69).

Síntomas vasomotores

Síntomas vasomotores como los sofocos o el “efecto llamarada” llegan a afectar hasta un 80% de los varones tratados con TDA(70). Constituyen el efecto adverso considerado

más molesto y generador de estrés cuando son graves, por lo que afectan de forma importante a la calidad de vida del varón(71).

Los sofocos están entre los efectos más comunes y ya fueron descritos por Huggins y Hodges en 1941 entre 9 de los 21 pacientes con cáncer de próstata tratados con TDA(72). Están causados por una estimulación inapropiada de los centros termorreguladores en el hipotálamo, que resulta en una vasodilatación periférica (48). Los síntomas propios del sofoco pueden durar desde pocos segundos hasta 20 minutos y pueden asociarse con palpitaciones y ansiedad. Aunque algunos pacientes sólo padecen sofocos esporádicamente, otros sufren varios a lo largo del día, lo que les afecta de forma importante en el funcionamiento diario y en la calidad de vida (73). Sin embargo, hay que destacar que el padecimiento de sofocos no es exclusivo de la castración química, ya que hasta un tercio de los hombres de entre 55 y 75 años experimenta sofocos, de los que un 15% se consideran molestos (74). Existe una variedad de tratamientos para el tratamiento de los sofocos, desde farmacológicos (estrógenos, antidiuréticos, anticonvulsivos) hasta la acupuntura (48).

Como se comentó anteriormente, el uso de agonistas de la LHRH se asocia con la aparición de un “efecto llamarada” a los 2-3 días de la primera inyección, que suele persistir durante la primera semana de tratamiento (19). Sin embargo, existe una discrepancia acerca de la frecuencia y de la gravedad de la progresión clínica de este efecto. Las consecuencias clínicas de este fenómeno se cree que pueden prevenirse mediante la aplicación de antiandrógenos, aunque no existe consenso acerca de la conveniencia del uso de estos fármacos de forma rutinaria durante el primer mes de tratamiento con TDA para prevenir este efecto (75).

Anemia

Se trata de un efecto adverso muy frecuente que puede afectar hasta el 90% de los varones en tratamiento con TDA(76). En la mayoría de los casos es normocrómica y normocítica leve, y apenas el 10% es sintomática (48). La TDA puede causar anemia o exacerbar la existente asociada al cáncer en estadios avanzados o metastáticos mediante una inhibición indirecta de la eritropoyesis, dato que a testosterona incrementa la producción de proteínas estimuladoras de la eritrogénesis. La deprivación androgénica se asocia a una reducción superior al 10% del nivel de hemoglobina (48). Se desconoce cómo afecta a la fatiga experimentada por los pacientes que reciben este tratamiento o a la pérdida de calidad de vida.

Pérdida de densidad mineral ósea

El tratamiento a largo plazo con TDA puede producir una pérdida de densidad mineral ósea, que ya en el primer año de tratamiento es del 5–10% (47). Aunque mayoritariamente es asintomática, puede dar lugar a fracturas óseas hasta en un 20% de los varones (77). Este riesgo superior de fracturarse incrementa con la duración del tratamiento (77, 78). Este efecto adverso adquiere una importancia especial porque las fracturas de cadera en varones se asocian con un riesgo significativo de mortalidad (79).

Calidad de vida

El concepto de calidad de vida se utiliza ampliamente en ciencias de la salud como un modo de referirse a la percepción que tiene el paciente de los efectos de una enfermedad determinada y de las intervenciones terapéuticas, especialmente de las consecuencias que provoca sobre su bienestar físico, emocional y social.

El efecto de la TDA sobre la calidad de vida, especialmente en pacientes con cáncer de próstata aún localizado, ha sido ampliamente estudiado, probablemente por englobar diversos aspectos relacionados con el efecto de la terapia. Como en otros efectos adversos analizados, los diferentes estudios han utilizado diferentes herramientas validadas o cuestionarios simples para evaluar los diversos aspectos que afectan a la calidad de vida del paciente. Además de valorar el efecto sobre la función sexual, con un gran impacto sobre la calidad de vida, estos estudios suelen centrarse en aspectos relacionados con la función física y mental y el impacto provocado por el deterioro de éstas. Se revisan en profundidad en el apartado Discusión.

Otros efectos adversos son menos reconocidos y han sido estudiados en menor profundidad (48). Entre ellos destacan:

Disfunción cognitiva

La incidencia real de este efecto adverso es desconocida y sigue siendo, en nuestros días, objeto de estudio. La relación entre el déficit de testosterona y el deterioro cognitivo ha sido puesta de manifiesto en diversos estudios observacionales, incluido el estudio longitudinal del envejecimiento de Baltimore (EE.UU.) en el que se evidenció que el déficit de testosterona se asociaba a una peor memoria y funcionamiento espacial y a una reducción más rápida de la memoria visual (80). Sin embargo, la evidencia existente acerca del efecto de la TDA es inconsistente: mientras que algunos estudios han encontrado una relación entre el uso de esta terapia y el deterioro cognitivo (81-83) otros muestran efectos variables, que incluyen incluso mejoras en diferentes dominios

(84-86). En este aspecto, es importante tener en cuenta que la edad avanzada, el efecto de la enfermedad y la presencia de comorbilidades pueden contribuir de por sí al deterioro cognitivo. Pese a la inconsistencia de resultados, varios estudios apoyan el efecto deletéreo de la TDA sobre la función cognitiva, un aspecto que hoy en día es cada vez más aceptado (81-87).

Composición corporal

El tratamiento con TDA se ha asociado a cambios diversos en la composición corporal: ginecomastia, ganancia de peso, reducción de la masa y del tono muscular e incremento de la grasa abdominal. Aunque estos cambios tienen un importante efecto sobre la calidad de vida, el efecto de la TDA sobre el músculo esquelético es especialmente importante al estar relacionado con la función física, como se verá más adelante. Este efecto parece estar originado por la acción de ésta sobre 3 lugares del sistema musculoesquelético: el receptor androgénico, la unión neuromuscular y los sistemas de segundos mensajeros, incluido el del factor de crecimiento similar a la insulina 1. La acción sobre estos sitios ha demostrado provocar un descenso de la fuerza de ejercicio isotónico en los grupos de músculos largos (88). Éste efecto ha de ser contrarrestado mediante un programa de ejercicios y de fortalecimiento muscular que reduzca la morbilidad asociada a la debilidad muscular. Existen programas de ejercicio y de fortalecimiento muscular con este propósito (15).

Función física

Aproximadamente un 43% de los varones tratados con TDA experimenta una reducción de la función física (fatiga) (70), lo que tiene un especial impacto en varones con una enfermedad menos agresiva, que ven comprometida así su calidad de vida. El

mantenimiento de la función física es importante para prevenir la discapacidad física y la supervivencia de pacientes añosos (89, 90).

Aunque varios estudios han evidenciado el efecto deletéreo de la TDA sobre la función física, es difícil de saber si esto puede deberse a un empeoramiento de la forma física derivada de la atrofia muscular asociada al tratamiento con TDA o a una autopercepción real de fatiga. Esta distinción es fundamental de cara a minimizar este efecto adverso(49). Estudios recientes apoyan que el incremento de la masa grasa y la pérdida de masa muscular, en combinación con el dolor y la depresión originadas por la enfermedad, serían los mecanismos subyacentes a la fatiga experimentada por los pacientes tratados con TDA(15).

Pocos estudios han analizado el desempeño físico en pacientes en tratamiento con TDA mediante el uso de medidas objetivas. La interpretación de estos estudios está además limitada por el pequeño tamaño de las muestras, las diferencias en el diseño de los estudios y en las medidas usadas para valorar la fuerza o la pérdida de ésta, y la corta duración del seguimiento. Cuatro de los estudios fueron transversales, llevados a cabo entre 20 y 57 varones tratados con TDA durante una media de 20 a 45 meses (53, 91-93). Tres de los estudios mostraron reducciones en la fuerza de la mano (93) o de la parte superior del cuerpo (53), el enlentecimiento de la velocidad de caminar o un peor desempeño físico respecto a controles de la misma edad, pero no todos los estudios (91) o ensayos(53, 92) fueron positivos. Un estudio longitudinal, llevado a cabo entre varones ≥ 70 años tratados con TDA durante una media de 36 meses valoró el desempeño físico mediante una batería de pruebas. En la primera medición, llevada a cabo a los 3 meses, el 56% presentaba un desempeño físico anormal, y el 20% empeoró en los 3 siguientes meses. Sin embargo, la ausencia de información basal (antes del inicio de la terapia) y la

ausencia de un grupo de control constituyen una limitación importante en la interpretación de los resultados de este estudio(94). Otro estudio, llevado a cabo por Stone et al. (95) no encontró diferencias en la fuerza de sujeción (medida que refleja la fuerza de las extremidades superiores y que es un predictor independiente de mortalidad en personas mayores) a los 3 meses de iniciar el tratamiento con respecto al momento basal entre 49 varones que iniciaban tratamiento con TDA .

Un estudio de cohortes reciente que valoró la función física mediante el test de la marcha de 6 minutos, la fuerza de sujeción y el test “levántate y anda” (*timed up-and-go*) en 87 varones con cáncer de próstata que iniciaban tratamiento con TDA, 87 varones con cáncer de próstata no tratados con TDA y 86 varones sanos de edad y función física similar a los anteriores mostró que a lo largo del estudio (mediciones a los 3, 6 y 12 meses) el test de la marcha se mantuvo estable, mejorando en los 2 grupos control, y que la fuerza de sujeción se redujo en el grupo tratado mientras que se mantuvo estable en el grupo con cáncer de próstata no tratado y mejoró en el grupo de varones sanos. El test “levántate y anda” no mostró diferencias entre los grupos. A nivel percibido, los componentes relativos a la función física del cuestionario de calidad de vida SF-36 también sufrieron un deterioro en el grupo tratado, mientras que mejoró en los 2 grupos control. Las diferencias fueron ya evidentes a los 3 meses de tratamiento (62).

La efectividad de poner en práctica programas de ejercicio y de fortalecimiento de forma precoz fue puesta de manifiesto en un estudio llevado a cabo por Segal et al.(96). El impacto sobre las actividades diarias fue analizado en un estudio llevado a cabo entre 661 pacientes, sin encontrarse diferencias significativas entre los que recibían tratamiento con TDA (n = 245) y los que no (n = 416) (97).

Estado anímico

Un nivel subóptimo de testosterona en plasma se ha relacionado con la presencia de depresión en varones añosos (98-100), aunque no todos los estudios han conseguido evidenciarlo (101). También se asocia a una baja autoestima que, junto con la depresión, son muy comunes en varones con cáncer de próstata, por lo que ambos suelen ser muy frecuentes entre estos pacientes(102). Los estudios acerca de la relación entre el tratamiento con TDA y la depresión en pacientes con cáncer de próstata son limitados. La relación entre ambos es difícil de demostrar porque la depresión puede ser secundaria al diagnóstico del cáncer y al inicio de los síntomas relevantes (103). Un estudio reciente ha demostrado que el tratamiento con TDA se asocia significativamente a la presencia de depresión tras ajustar por la edad, el estadio de la enfermedad, la puntuación Gleason y variables demográficas y sociales ($p = 0,001$). Demostró también que la depresión no era una causa indirecta de la fatiga, el deterioro físico o los cambios en la imagen corporal asociados a la TDA y que se correlacionaba de forma inversa con la calidad de vida ($p < 0,01$) (67, 104).

2. Justificación, hipótesis y objetivos

Como se ha visto anteriormente, la TDA es la piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata avanzado, y ha mostrado también tener un papel importante en el tratamiento del cáncer localizado de alto riesgo (59). Sin embargo, en los últimos años, acorde con el incremento del diagnóstico del cáncer de próstata gracias a la prueba del PSA, se ha producido un cambio a un uso cada vez mayor en estadios tempranos de la enfermedad, ya sea como tratamiento primario o como adyuvante con tratamientos con intención curativa como la radioterapia(7, 49).

Varios estudios han hecho eco del creciente uso de la TDA en varios subgrupos de pacientes con cáncer de próstata (105-109). Una revisión de estudios llevados a cabo en los EE.UU. realizada por Shahinian et al. en 2006 (107) encontró que la proporción de varones que recibía tratamiento primario con TDA (es decir, sin prostatectomía radical y radioterapia concomitante) se incrementó entre 1989 y 1991 en los 3 grupos de riesgo D'Amico, como también lo hizo como tratamiento adyuvante previo a la prostatectomía o, sobre todo, a la radioterapia. También encontró que el uso del tratamiento primario con TDA se incrementó con la edad (48,4% en varones de entre 70-79 años frente a 9% en menores de 60 años). Otro estudio llevado a cabo también en este país reveló un incremento del uso de la TDA como tratamiento adyuvante entre los años 1989 y 2001 del 7% al 25% asociado a la braquiterapia, y del 10% al 75% asociado con la radioterapia externa (105). Sistemas sanitarios como Medicare también han alertado sobre el uso, a veces excesivo, de la TDA en pacientes con cáncer de próstata en este país (110).

Esta tendencia en el uso de TDA no es exclusiva de los EE.UU., aunque éste es el país donde existe mayor evidencia(49).

Con la expansión del uso de la TDA, se cree que hasta un 40-50% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata recibirán TDA en algún momento de su tratamiento (111, 112). En nuestro entorno, Herranz et al.(113), en un estudio sobre el cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid, ha evidenciado el uso de TDA en el 23,8% de los cáncer de próstata localizados, el 45,6% de los localmente avanzados y el 94% de los metastásicos. En estos dos últimos casos fue la modalidad de tratamiento más usada. En el registro de cáncer de próstata realizado en 2010 comentado anteriormente (ver Introducción) se evidenció que el 89,8% de los pacientes se diagnosticaban en estadio localizado, el 6,4% en estadio localmente avanzado y únicamente un 3,8% en estadio metastásico (fig. 2.1) (6). Estos datos indican que únicamente una pequeña proporción de pacientes deberían ser candidatos a TDA.

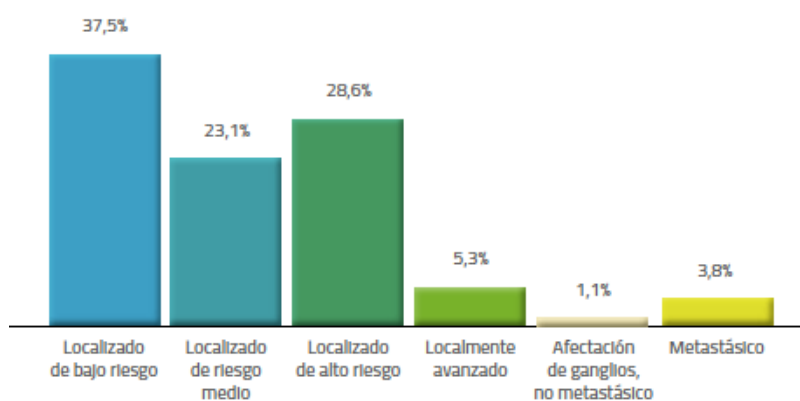


Figura 2.1. Distribución por estadios de los nuevos casos incidentes de cáncer de próstata en España diagnosticados en 2010 (Clasificación D'Amico). N = 4.025 pacientes(6).

La expansión del uso de la TDA ha hecho aumentar la preocupación sobre los efectos adversos de este tratamiento, que afectan de forma importante a la calidad de vida del

paciente con cáncer de próstata, ya de por sí mermada debido a la enfermedad. Conocer los efectos adversos de este tratamiento permite, por un lado, poder sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los efectos adversos sobre la calidad de vida (59) y, por otra, establecer estrategias de prevención y manejo que puedan mitigarlos en lo posible (18).

El conocimiento que se tiene actualmente sobre los efectos deletéreos de la TDA se basa en estudios llevados a cabo fundamentalmente en poblaciones añosas y con alta prevalencia de comorbilidades(49). En estos varones el efecto de la TDA puede confundirse con otros derivados de la edad (mayor prevalencia de deterioro cognitivo, depresión y deterioro funcional resultante de la una mayor prevalencia de comorbilidades o de la propia enfermedad)(49). La mayoría de los trabajos publicados que evalúan la capacidad cognitiva, el estado de ánimo y la calidad de vida de estos pacientes se compone de series cortas, poblaciones heterogéneas que valoran estos parámetros mediante el uso de diferentes herramientas. Por este motivo creemos necesario realizar un estudio con una población más homogénea, con menor proporción de comorbilidades y con una expectativa de vida larga. En el presente trabajo hemos seleccionado los pacientes que reciben terapia hormonal adyuvante a la radioterapia con intención curativa dado que reúnen estas características. Todos ellos, por lo general, presentan una expectativa de vida superior a 10 años y, por tanto, no suelen padecer comorbilidades graves o deterioro cognitivo. Del mismo modo hemos seleccionado las herramientas más extendidas en la literatura para los aspectos analizados y más comúnmente usadas en el ámbito sanitario para evaluar el deterioro cognitivo, el estado de ánimo y la calidad de vida y otras variables secundarias analizadas. Ello nos permitirá poder compararnos con otras poblaciones que han sido exhaustivamente estudiadas con estas herramientas.

Hipótesis de trabajo: está bien establecido el efecto negativo de la TDA en las esferas ósea, metabólica y sexual. El efecto de esta terapia sobre la capacidad cognitiva, del estado de ánimo y por extensión de la calidad de vida percibida por el paciente, no está suficientemente investigada. Queremos determinar el impacto de la TDA sobre estas esferas.

Los objetivos del presente estudio son por tanto los siguientes:

1. **Objetivo principal:** evaluar las alteraciones secundarias a la TDA con análogos de la LHRH en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en las esferas: cognitiva, estado de ánimo y calidad de vida.
2. **Objetivos secundarios:** Evaluar el impacto de la TDA sobre la función sexual, metabolismo y percepción del propio paciente de sintomatología de déficit de testosterona.

3. Material y métodos

3.1. Diseño

Se trata de un estudio observacional y prospectivo llevado a cabo entre enero de 2009 hasta diciembre de 2011 en el Servicio de Urología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid en pacientes consecutivos diagnosticados de cáncer de próstata que iban a ser sometidos a radioterapia externa con intención curativa. Los pacientes fueron seguidos durante 2 años.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Ser varón mayor de 18 años con diagnóstico de cáncer de próstata confirmado histológicamente,
- en el que se haya tomado la decisión de tratar con radioterapia externa con intención curativa como primera opción de tratamiento de su cáncer de próstata (paciente naïve),
- sin antecedentes neurológicos o psiquiátricos conocidos,
- con un buen estado funcional y de calidad de vida, según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)(114)($ECOG \leq 1$)*,
- que haya consentido participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

*Un estado funcional 0-1 indica que o bien el paciente se encuentra totalmente asintomático y que es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria (ECOG 0) o bien que pese a presentar síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros, permaneciendo en cama sólo durante las horas de sueño nocturno.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- No cumplir alguno de los criterios de inclusión.
- Haber participado en algún ensayo clínico en los 6 últimos meses antes de la inclusión en el estudio.
- Tener un historial de proceso oncológico previo en los últimos 3 años.
- Haber recibido otros tratamientos con influencia en el metabolismo prostático: estrógenos o inhibidores de la 5- α reductasa.

Los pacientes candidatos fueron remitidos a una Unidad específica creada para el desarrollo del estudio, compuesta por dos urólogos, un oncólogo radioterápico, 3 enfermeras y una psicóloga clínica.

3.3. Valoración clínica inicial

Los pacientes elegibles y que hubieran aceptado participar en el estudio fueron citados para una primera cita (momento basal) en la que se llevó a cabo una valoración clínica inicial mediante cuestionario estructurado que incluyó:

- Variables socio-demográficas: edad.
- Variables antropométricas: peso, altura, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal.
- Tensión arterial: determinada tras un período de reposo de 10 min de duración, en decúbito supino y con dos mediciones separadas 5 min entre si. Se consideró que existía hipertensión arterial (HTA) cuando la presión arterial sistólica (PAS)

era ≤ 140 mmHg o la presión arterial diastólica (PAD) era ≥ 90 mmHg o si tomaban fármacos hipotensores.

- Pulso.

Se solicitó un análisis sanguíneo en ayunas según clínica habitual que incluyó la determinación de:

- Variables hematológicas: hematocrito, hemoglobina (Hb) y Hb glucosilada.
- Marcadores tumorales: PSA.
- Hormonas: testosterona.
- Variables metabólicas: colesterol (total, HDL y LDL), triglicéridos, glucosa e insulina.

Se calculó la insulinoresistencia mediante el índice *homeostasis model assessment* (HOMA), una fórmula matemática descrita por Matthews et al (115) que se considera un índice indirecto de la insulinoresistencia(116): $\text{insulina en ayunas (}\mu\text{U/ml)} * [\text{glucosa en ayunas (mmol/l)} / 22,5]$.

Estos datos fueron recogidos en un cuaderno de recogida de datos (CDR) por el investigador.

Los pacientes se estratificaron en 3 grupos función de su riesgo siguiendo los criterios de D'Amico(7, 117):

- Riesgo bajo: $\text{PSA} \leq 10$ ng/ml, $\text{GS} < 7$ y cT1-cT2a.
- Riesgo intermedio: $\text{PSA } 10\text{-}20$ ng/ml o $\text{GS} \leq 7$, o cT2b.
- Riesgo alto: $\text{PSA} > 20$ ng/ml, o $\text{GS} > 7$, o cT2c -3a.

3.4. Administración del tratamiento

Radiación externa:

El acelerador lineal empleado en el tratamiento de los pacientes incluidos en el presente estudio ha sido un Primus (SIEMENS). La energía utilizada fueron fotones de Rayos X de 18 MV usualmente con 7 campos conformados e isocéntricos. Todos los pacientes fueron planificados mediante simulación virtual utilizando un tomografía computerizada helicoidal Picker.

Administración:

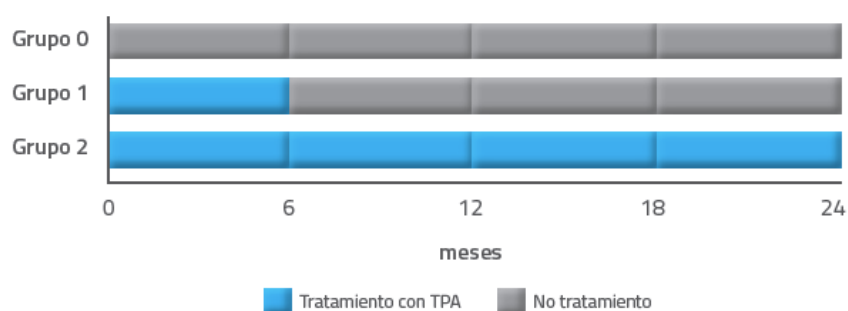
- Pacientes estratificados como riesgo bajo y muy bajo: se administró radiación de 70-72 Gy en la próstata.
- Pacientes estratificados como riesgo intermedio: se administró radiación de 70-76 Gy en la próstata y de 56 Gy en las vesículas seminales.
- Pacientes estratificados como riesgo alto: se administró radiación de 70-76 Gy en la próstata, de 56 Gy en las vesículas seminales (66 Gy en T3b) y de 46 Gy en los ganglios linfáticos(L5-S1).

Deprivación androgénica:

Todos los pacientes iniciaron bicalutamida 50 mg cada 24 h durante 28 días. El día 21 de tratamiento se procedió a la administración del análogo de la LHRH. De acuerdo con las guías de tratamiento de la EAU(7), el tratamiento adyuvante con agonistas de la LHRH (en lo sucesivo TDA) se ajustó al nivel de riesgo presentado por los pacientes, de forma que:

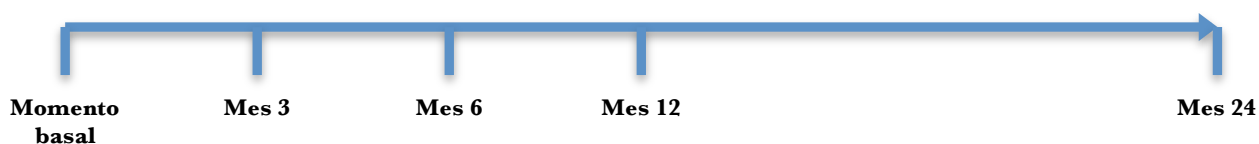
- Pacientes de riesgo bajo: no recibieron tratamiento adyuvante(Grupo 0 o control).
- Pacientes de riesgo intermedio: recibieron tratamiento 6 meses (Grupo 1).

- Pacientes de riesgo alto: recibieron tratamiento un mínimo de 24 meses (Grupo 2).



3.5. Seguimiento

Se llevó a cabo una valoración de los parámetros objeto del presente estudio al inicio del tratamiento (visita basal) y posteriormente a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses.



3.6. Variables analizadas

Las variables primarias fueron la valoración de la aparición de alteraciones cognitivas, del estado anímico y de la calidad de vida. Para ello se valoraron el efecto del tratamiento y su duración y los cambios a lo largo del tiempo. Igualmente, se analizó el efecto de la retirada del tratamiento.

Las variables secundarias fueron la valoración de la aparición de alteraciones sexuales (efecto sobre la función eréctil y el deseo) y metabólicas, así como de sintomatología relacionada con el déficit de testosterona. La valoración se llevó a cabo de la misma forma que con las variables primarias.

Los instrumentos usados para la valoración de estos parámetros se exponen a continuación.

3.7. Instrumentos de valoración

Los tests utilizados se muestran en el Apéndice

Valoración de la esfera cognitiva

Se utilizó el test Mini-Examen Cognoscitivo (MEC). Este test fue inicialmente diseñado por Folstein y McHung en 1975 (118) con el fin de contar con un análisis breve y estandarizado del estado mental que sirviera para diferenciar los trastornos funcionales orgánicos en pacientes psiquiátricos. Actualmente se utiliza sobre todo para evaluar el trastorno cognitivo asociado a enfermedades neurodegenerativas. Este test fue adaptado por Lobo et al. (119) al castellano. Existen dos versiones, la de 30 (MEC-30) y la de 35 (MEC-35) puntos. Esta última es la más utilizada.

- Forma de administración: guiada por profesional sanitario.
- Tiempo de administración: 5 – 10 min.
- Áreas exploradas: sus ítems exploran 5 áreas cognitivas (1. orientación, 2. fijación, 3. concentración y cálculo, 4. memoria y 5. lenguaje y construcción).

- Valoración:
 - Orientación: un punto por cada acierto; enumerar cada ítem y esperar la respuesta.
 - Fijación: decir las tres palabras seguidas y repetirlas tantas veces como sea necesario hasta que el paciente las diga correctamente; se da un punto por cada palabra que diga correctamente en el primer intento.
 - Concentración y cálculo: se da un punto por cada resta correcta. Se da un punto por cada cifra correcta y en el orden correcto.
 - Memoria: se da un punto por cada palabra recordada, independientemente del orden.
 - Lenguaje y construcción: se da un punto por cada nombre correcto. Un punto si repite la misma frase que ha de citarse una sola vez. Un punto por cada respuesta correcta (colores, animales). Un punto por cada parte de la orden correctamente realizada. Un punto si lee, interpreta y ejecuta la orden escrita (“cierre los ojos”). Un punto si escribe una frase con sujeto, verbo y predicado y con sentido (no se valora la caligrafía ni la ortografía). Un punto si dibuja dos pentágonos con intersección de uno de sus ángulos.

El rango de puntuación total va de 0 a 35.
- Interpretación: Se consideran valores normales los comprendidos entre 30 y 35 y deterioro cognitivo cuando es < 28 (menores de 65 años) o < 24 (mayores de 65 años).

Valoración de la esfera anímica

Se utilizó el inventario de depresión de Beck-II (BDI-II, por sus siglas en inglés *Beck depression inventory*). Este inventario fue desarrollado por Beck en 1961 (BDI-I) (120), siendo posteriormente actualizado en 1979 y en 1993 (BDI-II) (121). Ha sido ampliamente

utilizado como medida de sintomatología depresiva en pacientes con trastornos psicológicos y en población normal, hasta constituirse en el instrumento autoaplicado para evaluar la depresión más utilizado en la clínica y en investigación. Este inventario de 21 ítems ha sido adaptado al castellano por Sanz et al. y validado, entre otros, en población general (122). Proporciona una medida de la presencia y de la gravedad de la depresión en adultos y adolescentes de 13 años o más.

- Forma de administración: autoadministrado.
- Tiempo de administración: 5 – 10 min.
- Áreas exploradas: sus 21 ítems exploran síntomas como tristeza, llanto, pérdida de placer, sentimientos de fracaso y de culpa, pensamientos o deseos de suicidio, pesimismo, etc. que describen cómo se ha sentido el paciente durante la última semana, incluido el día del test. Estos síntomas se corresponden con los criterios para el diagnóstico de los trastornos depresivos recogidos en el DSM-IV (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4.^a edición, *American Psychiatric Association*, 1994) y CIE-10 (*Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud*, Organización Mundial de la Salud [OMS], 1993). En concreto, se incluyen todos los criterios propuestos en las dos referencias citadas para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor y casi todos los propuestos para el diagnóstico de distimia (todos los del DSM-IV y el 75% del CIE-10).
- Valoración: cada pregunta tiene cuatro respuestas posibles, cada una de las cuales otorga una puntuación que va de 0 a 3, lo que indica la gravedad de los síntomas. La pregunta 19 tiene 5 respuestas, la última de las cuales es de respuesta *sí / no*. La puntuación total se obtiene sumando las puntuaciones obtenidas.
El rango de puntuación total va de 0 a 63.

- Interpretación: se han establecido puntos de corte que permiten clasificar a los evaluados en uno de los siguientes cuatro grupos: 0-13, depresión mínima; 14-19, depresión leve; 20-28, depresión moderada; y 29-63, depresión grave.

Valoración de la calidad de vida

Se utilizó el cuestionario SF-12. El cuestionario de salud SF-36 (*SF-36 Health Survey*) es uno de los instrumentos genéricos más utilizados en todo el mundo para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRs). Existe una versión española (123) cuyas propiedades métricas han sido evaluadas en diversos estudios (124). Este cuestionario está constituido por 35 ítems puntuables, divididos en 8 dimensiones: función física, rol físico, rol emocional, función social, salud mental, salud general, dolor corporal y vitalidad. Contiene además un ítem adicional que no forma parte de ninguna dimensión y que mide el cambio de la salud en el tiempo. El SF-12(125) está formado por un subconjunto de 12 ítems del SF-36, seleccionados mediante regresión múltiple (1-2 ítems de cada una de las dimensiones), a partir de los cuales se construyen los componentes sumarios físico y mental del SF-12 como únicas puntuaciones. De esta forma se obtuvieron 10 de los ítems. Los dos restantes se escogieron para que todas las escalas del SF-36 estuvieran bien representadas en la versión reducida.

- Forma de administración: autoadministrado.
- Tiempo de administración: 5 min.
- Áreas exploradas (dimensiones):
 - Función física (FF): grado en que la salud limita las actividades físicas de subir escaleras y andar más de una hora (preguntas 2 y 3).
 - Rol físico (RF): grado en que la salud física interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, incluyendo el rendimiento menor que el deseado, la

limitación en el tipo de actividades realizadas o la dificultad en la realización de actividades (preguntas 4 y 5).

- Dolor corporal (DC): intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual, tanto fuera de casa como en el hogar (pregunta 8).
 - Salud general (SG): valoración personal de la salud (pregunta 1).
 - Vitalidad (VT): sentimiento de vitalidad frente al sentimiento de cansancio y agotamiento (pregunta 10).
 - Función social (FS): grado en que los problemas de salud física o emocional interfieren en la vida habitual (pregunta 12).
 - Rol emocional (RE): grado en que los problemas emocionales interfieren en el trabajo o en las actividades cotidianas (preguntas 6 y 7).
 - Salud mental (SM): sentimiento de tranquilidad, desánimo o tristeza (preguntas 9 y 11).
- Valoración: los 12 ítems se puntúan siguiendo varias modalidades de respuesta. Algunos ítems tienen 5 opciones de respuesta acerca de un aspecto de salud, que va de excelente a mala. Otros se responden comparando la salud actual con la de hace un año a través de 5 opciones de respuesta que van desde “*Mucho mejor ahora que hace un año*” a “*Mucho peor ahora que hace un año*”. Otros ofrecen 3 opciones de respuesta acerca de las limitaciones que le causa su estado de salud en su vida diaria, que se valoran como muy limitantes a nada limitantes. Otros hacen referencia a las repercusiones de su salud en algún aspecto de su vida, contestando con un *sí* o un *no*. Otros valoran las sensaciones físicas y emocionales de la persona en las últimas 2 semanas, a través de 6 opciones de respuesta. Para cada dimensión se recodifican los ítems y se suman.

- Interpretación: La puntuación total se transforma en una escala que va de 0 (el peor estado de salud) a 100 (el mejor estado de salud) y proporciona un perfil del estado de salud basado en la puntuación alcanzada en cada una de las ocho dimensiones analizadas. Estas ocho dimensiones se agrupan en dos factores: índice de salud física e índice de salud mental. Se dispone de las normas poblacionales de las puntuaciones sumario por grupos de edad y sexo en nuestro país (126).

Valoración de la esfera sexual

Valorada por un lado mediante la evaluación de la función eréctil según cuestionario abreviado de 5 ítems del *International Index of Erectile Function* (IIEF-5), también conocido como *Sexual Health Inventory for Men* (SHIM) y, por otro, mediante la evaluación del deseo sexual según el test del Deseo Sexual Inhibido.

IIEF-5 o SHIM:

Este cuestionario breve fue desarrollado por Rosen et al. (127) a partir del cuestionario de 15 ítems *International Index of Erectile Function* (IIEF) seleccionando las preguntas capaces de detectar la presencia o ausencia de disfunción eréctil de acuerdo a la definición de disfunción eréctil del *National Institute of Health* (NIH).

- Forma de administración: autoadministrado.
- Tiempo de administración: 5 – 10 min.
- Áreas exploradas: los ítems se enfocan en la función eréctil y la satisfacción con el acto sexual.
- Puntuación: Cada pregunta se puntúa del 1 al 5. La puntuación total se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. El rango de puntuación total va de 5 a 25.

- Interpretación: Una puntuación < 25 es sugestiva de disfunción eréctil. La gravedad de la disfunción se clasifica de la siguiente forma: leve (17-21), leve-moderada (12-16), moderada (8-11), y grave (5-7).

Test del Deseo Sexual Inhibido:

Este test fue publicado por Masters et al. (128) en 1994. En nuestro país fue traducido por la editorial Grijalbo en 1996 (129). Consta de 15 ítems.

- Forma de administración: autoadministrado.
- Tiempo de administración: aprox. 10 min.
- Áreas exploradas: los 15 ítems exploran factores biosociales como la disposición positiva para las relaciones sexuales, la iniciativa sexual, la autoestima, la percepción de pasión, diferencias de impulso sexual, fantasías sexuales y desacuerdos en la frecuencia de las relaciones.
- Puntuación: cada ítem se puntúa en una a escala tipo Likert (1 totalmente falso – 9 totalmente verdadero). La puntuación total se obtiene por suma de la puntuación obtenidas en cada ítem.
- Interpretación: dado que no se conoce ningún dato psicométrico de la escala, generalmente se acepta que una puntuación de 15-75 puntos indica un deseo sexual no inhibido, mientras que una puntuación de 76-135 puntos indica un deseo sexual inhibido.

Valoración de la sintomatología secundaria al déficit de testosterona

Se utilizó el cuestionario específico *Aging Male Symptoms Scale* (AMSS)(130), una escala de 17 ítems que, aunque inicialmente fue desarrollada para valorar síntomas asociados a la

edad en el hombre añoso, se ha visto que tiene también relación con los signos y síntomas asociados al déficit de testosterona.

- Forma de administración: autoadministrado.
- Tiempo de administración: aprox. 10 min.
- Áreas exploradas: valora síntomas somatovegetativos (7 ítems), psicológicos (5 ítems) y sexuales (5 ítems).
- Valoración: cada ítem se valora del 1 (nada) al 5 (muy grave). La puntuación total se obtiene sumando la puntuación de todos los ítems. El rango de puntuación total va del 17 al 85.
- Interpretación: una puntuación > 26 es indicativa de déficit de testosterona. La gravedad de los síntomas se establece de la siguiente manera: leve (27-36), moderado (37-49), grave (50-85). En lo que se refiere a las subescalas, la gravedad de los síntomas se establece de la siguiente manera:
 - Somato-vegetativos: ausencia de síntomas (7-8), leves (9-12), moderado (13-18) y grave (19-35).
 - Psicológicos: ausencia de síntomas (5), leves (6-8), moderado (9-11) y grave (12-25).
 - Sexuales: ausencia de síntomas (5), leves (6-7), moderado (8-10) y grave (11-25).

Valoración de los efectos metabólicos y anemia

Se analizaron la obesidad (IMC), la glucemia en ayunas, los triglicéridos, el colesterol (total, LDL y HDL) y el hematocrito. La presencia de obesidad se definió como un IMC ≥ 30 kg/m². La presencia del resto de comorbilidades analizadas (hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia) se definió como la toma de medicamentos para la misma, y no como una alteración del valor sérico correspondiente, dado que el

tratamiento afectaría al valor de estos parámetros. No se recogieron los tratamientos usados en cada caso.

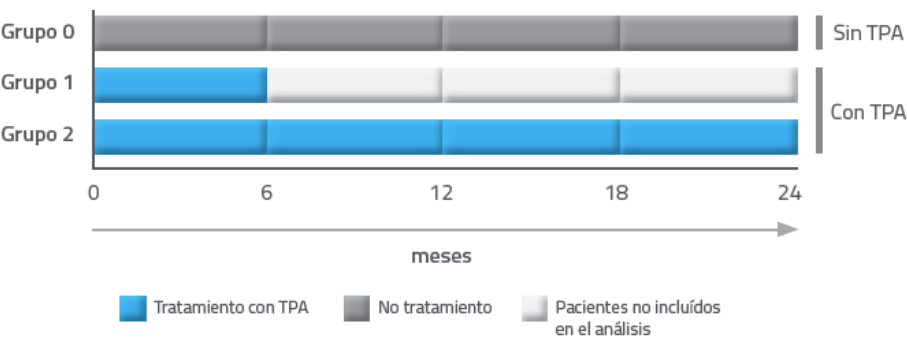
3.8. Análisis realizados

Con el fin de determinar la relación entre el tratamiento con TDA y la aparición de los efectos adversos analizados, se llevaron a cabo los siguientes análisis:

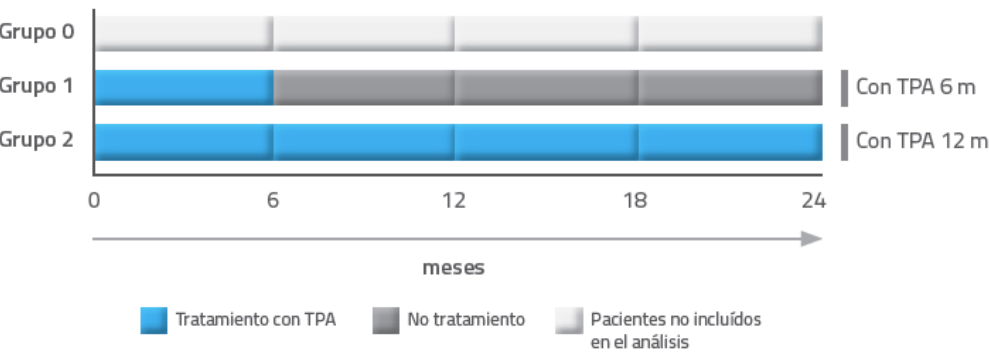
Efecto del tratamiento y de su duración.

Para ello se analizaron las diferencias entre los siguientes grupos a los 24 meses:

- Si los pacientes reciben tratamiento adyuvante con TDA: Grupo 0 vs. Grupos 1 y 2.

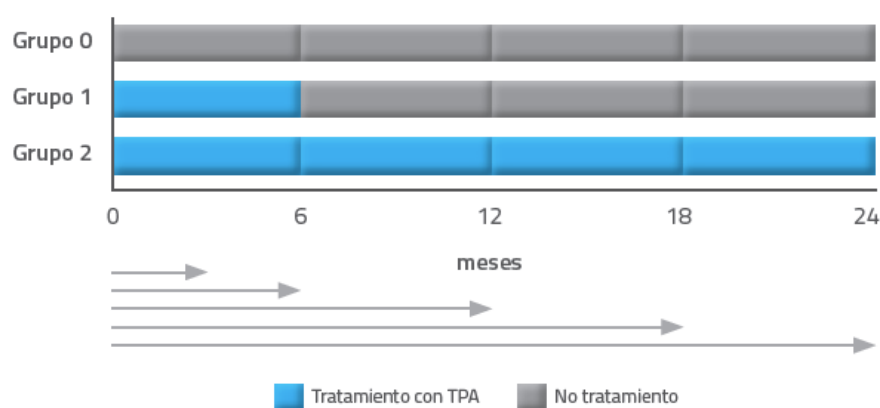


- El tiempo de tratamiento: Grupo 1 (6 meses) vs. Grupo 2 (24 meses).



Cambio a lo largo del tiempo

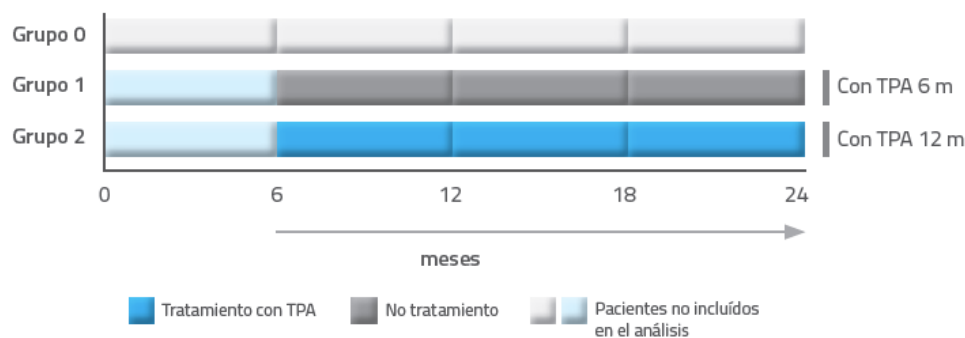
En ambos grupos (tratados vs. no tratados y tratados 6 meses vs. 24 meses) se analizaron las diferencias entre el momento basal y posteriores (3, 6, 12, 18 y 24 meses). Este seguimiento se llevó a cabo tanto inter- como intragrupo cuando se consideró necesario.



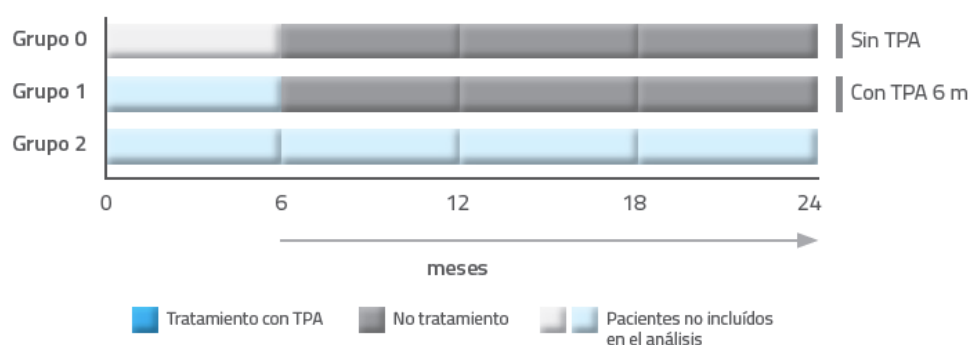
Efecto de la retirada del tratamiento

En pacientes en los que se observó un cambio significativo en el parámetro de estudio se analizó el cambio:

- Respecto a continuar con la TDA: Grupo 1 (6 meses) vs. Grupo 2 (24 meses).



- Respecto a no haber sido tratado: Grupo 0 (no tratado) vs. Grupo 1 (6 meses).



3.9. Análisis estadístico

Cálculo del tamaño de la muestra

El cálculo de la muestra se realizó en base a uno de los objetivos principales de estudio (la calidad de vida). Estudios previos (114) muestran que la puntuación media en el SF12 tanto en el índice de salud mental como en el de salud física en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, es de alrededor 50 puntos antes de iniciar algún tipo de tratamiento. Se estima que tras 24 meses de tratamiento con TDA, la calidad de vida de estos pacientes puede disminuir (3 puntos en el SF12 en cada uno de sus índices). Aceptando un riesgo alfa del 5% y un riesgo beta del 20% en un contraste bilateral, se precisan, en una ratio 1:2, 24 pacientes en el grupo sin tratamiento y 48 en el grupo que recibe tratamiento con TPA 24 meses, para detectar como estadísticamente significativa esta diferencia estimada en el SF12 entre los dos grupos de pacientes. Se incluirán 24 pacientes en el grupo que recibe tratamiento 6 meses para garantizar la comparación entre grupos, por lo que la muestra total de estudio será de 96 pacientes con cáncer de próstata. Se asume que la desviación estándar común es de 4 puntos y se ha estimado una tasa de pérdidas durante el seguimiento del 12%. Se ha utilizado la aproximación del ARCOSENO. El presente tamaño de muestra garantiza la potencia estadística en el resto de variables principales (estado cognitivo y estado de ánimo).

Análisis de datos

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico *R: A language and environment for statistical computing*. *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria* (<http://www.R-project.org/>).

Estadística descriptiva

Se obtuvo una descripción general de las distintas variables del análisis. El resumen de la información de las variables tratadas se presentó, para aquellas que son cualitativas o no numéricas, mediante su distribución de frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables numéricas o cuantitativas se describieron mediante su medida de tendencia central y medidas de dispersión: media y desviación estándar o intervalo de confianza al 95% (IC 95%), o mediana y rango intercuartílico (IQR).

Estadística analítica

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas mediante el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones. Se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas.

Las diferencias entre las características cuantitativas de los tres grupos fueron estudiadas a través del análisis de la varianza, ANOVA, o test de Kruskal-Wallis, en caso de incumplir la normalidad. El comportamiento de las variables cuantitativas en función de si el sujeto recibía o no tratamiento o de si éste duraba 6 ó 24 meses se analizó

mediante el test de la t de Studento, en su lugar, el test no-paramétrico de Wilcoxon si se incumplía la normalidad. En el análisis del cambio de las variables a lo largo del tiempo se empleó el t-test pareado, en caso de cumplir con la normalidad, y el test no paramétrico de signos, en caso de no cumplirla. En las comparaciones múltiples se empleó la corrección de Bonferroni.

El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Todos los resultados se evaluaron bajo un nivel de confianza del 95%.

3.10. Consideraciones éticas y legales

El estudio llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de las declaraciones de Helsinki, revisión de Escocia (Edimburgo, octubre 2000) para la investigación con seres humanos y de acuerdo a lo estipulado en el Real Decreto 223/2004, del 1 de mayo.

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991), este estudio fue sometido a revisión por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital 12 de octubre.

El investigador informó al paciente de los diferentes aspectos del estudio para su conocimiento, solicitándole la lectura y la firma del Consentimiento Informado para la participación en el estudio y para la utilización de datos de su historia clínica lo que, como se vio anteriormente, fue un criterio indispensable de inclusión.

El estudio se realizó también en el marco y de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, LOPD). De acuerdo a esta Ley, el grupo promotor del estudio se comprometió a guardar la máxima reserva y confidencialidad respecto a la información a la que tuviera acceso, a hacer uso de la misma única y exclusivamente en lo necesario para la realización de este estudio, y a aplicar las medidas de seguridad recogidas en el art. 9. Las obligaciones de confidencialidad se extendieron a los empleados, a los colaboradores, y a los subcontratistas que intervinieron en alguna fase del estudio, con una validez indefinida.

La información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos, documentándose en el CRD de manera anónima y dissociada, vinculándose a un código numérico, de manera que únicamente el investigador podía asociarlo a una persona identificada o identificable. La base de datos generada en el estudio identificó a cada paciente mediante el código numérico.

4. Resultados

Consintieron en participar 89 de los pacientes considerados elegibles durante el periodo de tratamiento.

4.1. Características basales

La edad media de los pacientes participantes fue de $68,9 \pm 6,0$ años.

De acuerdo a los criterios de D'Amico, estos pacientes se clasificaron en:

- Riesgo bajo (Grupo 0): $n = 15$, sin TDA (grupo control).
- Riesgo intermedio (Grupo 1): $n = 25$, con TDA durante 6 meses.
- Riesgo alto (Grupo 2): $n = 49$, con TDA durante 24 meses.

Las características basales de los pacientes incluidos en cada uno de estos grupos se muestra en la tabla 4.1. Se observaron diferencias significativas entre los grupos no tratado (0) y el tratado (1 y 2) en los parámetros tumorales PSA y puntuación Gleason (ambos incluidos en la estratificación de riesgo de D'Amico) y en la prevalencia de comorbilidades como la hipertensión, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, que fue inferior en el grupo no tratado.

Tabla 4.1. Características basales de los pacientes (población global y por grupos de riesgo).

	Global (n = 89)	Grupo 0 (n = 15)	Grupo 1 (n = 25)	Grupo 2 (n = 49)	P*
Parámetros antropométricos					
Edad (años), media (DE)	68,9 (6,0)	71,6 (4,1)	69,7 (5,5)	67,9 (6,4)	0,180
IMC (kg/m²), media (DE)	27,1 (2,2)	25,3 (2,1)	28,2 (2,6)	25,7 (3,0)	0,140
Perímetro de cintura, media (DE)	103,0 (10,4)	97,3 (6,4)	105,6 (15,3)	102,4 (7,8)	0,048
Parámetros clínicos					
Pulso (latidos/min)	77,0 (14,4)	91,3 (37,5)	77,3 (10,1)	75,7 (13,2)	0,149
Parámetros tumorales					
PSA, mediana [IQR]	13,4 [8,8; 22,0]	9,2 [5,9; 11,2]	10,1 [8,0; 15,6]	17,0 [11,0; 23,4]	0,004
Gleason, n (%)					0,035
6	15 (16,8)	9 (60)	2 (8,0)	4 (8,2)	
7	53 (59,5)	6 (40)	21 (84,0)	26 (53,1)	
8	20 (22,5)	-	4 (16,0)	16 (32,7)	
9	6 (6,7)	-	-	6 (12,2)	
Comorbilidades					
Obesidad (IMC > 30 kg/m²), n (%)	15 (16,9)	1 (6,7)	4 (16,0)	10 (20,4)	0,850
Diabetes mellitus, n (%)	15 (16,9)	2 (13,3)	8 (32,0)	5 (10,2)	0,053
Hipertensión, n (%)	41 (46,1)	7 (46,7)	14 (56,0)	26 (53,1)	0,043
Hipercolesterolemia, n (%)	39 (43,8)	3 (20,0)	13 (52,0)	23 (46,9)	0,001
Hipertrigliceridemia, n (%)	23 (25,8)	1 (6,7)	5 (20,0)	17 (34,7)	0,031
Antecedentes enf. coronaria, n (%)	8 (9,0)	1 (6,7)	4 (16,0)	3 (6,1)	0,340
Enfermedad vascular, n (%)	10 (11,2)	2 (20,0)	3 (11,1)	5 (9,6)	0,550
Parámetros de laboratorio					
Testosterona (ng/dl), mediana [IQR]	404,0 [23,0;508,0]	404,0 [258,0; 445,5]	372,0 [8,7; 462,0]	398,2 [40,8; 528,0]	0,480
Hematocrito, % (DE)	43,4 (3,8)	43,7 (2,5)	43,5 (3,1)	43,2 (4,3)	0,757
Hb glucosilada (mg/dl), media (DE)	5,7 (0,6)	5,1 (0,5)	6,3 (0,6)	5,5 (0,5)	0,234
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	202,1 (30,6)	219,0 (16,9)	193,1 (26,7)	204,2 (33,0)	0,920
Colesterol HDL (mg/dl), media (DE)	50,5 (17,1)	39,0 (19,3)	61,2 (32,6)	48,7 (10,6)	0,753
Colesterol LDL (mg/dl), media (DE)	127,6 (29,9)	165,0 (21,9)	108,2 (13,9)	129,5 (30,7)	0,745
Triglicéridos (mg/dl), media (DE)	134,5 (49,3)	138,7 (24,6)	126,3 (49,6)	137,7 (52,0)	0,697
Glucosa (mg/dl), media (DE)	104,7 (16,1)	106,2 (6,5)	105,8 (22,1)	104,1 (14,8)	0,704

DE: desviación estándar; IQR: rango intercuartílico; Hb: hemoglobina

*Significación estadística para la diferencia entre los grupos no tratado (0) y tratado (1 y 2).

4.2. Pérdida de pacientes

El número de pacientes en cada una de las visitas de seguimiento se mantuvo relativamente constante. En la última visita se careció de los datos correspondientes a 1 paciente en cada grupo (tabla 4.2).

Tabla 4.2. Evolución de número de pacientes a lo largo del estudio en los 3 grupos.

	Basal	Meses				
		3	6	12	18	24
Grupo 0	15	15	14	15	13	14
Grupo 1	25	24	23	24	20	24
Grupo 2	49	46	46	48	42	48

4.3. Variables principales

4.3.1. Evaluación cognitiva

Esta evaluación se llevó a cabo mediante el test Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) (ver apartado 3.7).

Evaluación inicial

Al inicio del estudio no se observaron diferencias entre los 2 grupos (asignados a tratamiento con TDA [Grupos 1 y 2] frente a los no asignados a tratamiento [Grupo 0]) en la puntuación global mediana (IQR) de 34,4 (34,2-34,6) en el Grupo 0; 34,3 (34,1-34,5) en el Grupo 1; 34,2 (34,0-34,4) en el Grupo 2 ($p = 0,08$), indicativa de la ausencia de deterioro cognitivo, ni en las puntuaciones de las esferas que componen este test (tabla 4.3).

Tabla 4.3. Puntuación del test MEC al inicio del estudio en pacientes asignados a tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Asignado a TDA	N	Mediana [IQR]	Rango (mín-máx)	P
Orientación temporal	No	15	5 [5-5]	(5-5)	0,490
	Sí	74	5 [5-5]	(4-5)	
Orientación espacial	No	15	5 [5-5]	(5-5)	0,640
	Sí	74	5 [5-5]	(4-5)	
Memoria de fijación	No	15	3 [3-3]	(3-3)	0,500
	Sí	74	3 [3-3]	(2-3)	
Atención y cálculo	No	15	8 [8-8]	(8-8)	0,400
	Sí	74	8 [8-8]	(5-8)	
Memoria a corto plazo	No	15	3 [3-3]	(2-3)	0,630
	Sí	74	3 [3-3]	(1-3)	
Lenguaje y construcción	No	15	9,5 [8-11]	(8-11)	0,060
	Sí	74	11 [11-11]	(5-11)	

Variación a lo largo del estudio

- Puntuación global**

No tratados vs. tratados con TDA durante 6 meses

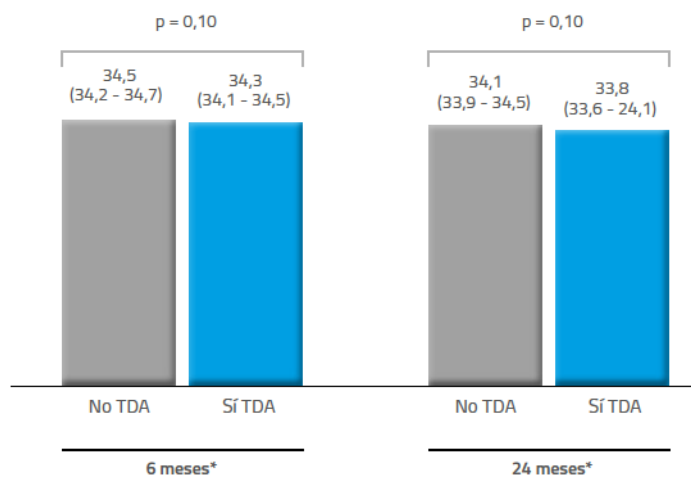


La puntuación obtenida a los 6 meses por los pacientes no tratados con TDA (grupo 0) frente a los sí tratados durante este tiempo (grupos 1 y 2 a los 6 meses) fue muy similar en ambos grupos e indica la no existencia de deterioro cognitivo asociado al tratamiento con TDA: mediana (IQR) 34,5 (34,2-34,7) vs. 34,3 (34,1-34,5) respectivamente ($p=0,10$) (fig. 4.1).

No tratados vs. tratados con TDA durante 24 meses



La puntuación obtenida a los 24 meses por los pacientes no tratados con TDA (grupo 0) frente a los sí tratados durante este tiempo (grupo 2) fue muy similar en ambos grupos e indica la no existencia de deterioro cognitivo asociado al tratamiento con TDA: mediana (IQR) 34,1 (33,9-34,5) vs. 33,8 (33,6-24,1) respectivamente ($p = 0,10$) (fig. 4.1).



*El grupo tratado incluye a los Grupos 1 y 2 a los 6 meses, y sólo al Grupo 2 a los 24 meses.

Figura 4.1. Variación de la puntuación del test MEC a lo largo del estudio (mediana [IQR]).

Ningún paciente en los 3 grupos llegó a nivel de definición de deterioro cognitivo (<28 para menores de 65 años y <24 para mayores de 65 años) durante todo el tiempo de seguimiento.

- ***Puntuación por dominios***

- Orientación temporal: la puntuación obtenida al inicio del estudio en ambos grupos (5, la máxima) se mantiene a lo largo del tiempo, no evidenciándose diferencias entre los grupos en ninguno de los periodos de tiempo:

Momento basal: $p = 0,49$; 3 meses, $p = 1,00$; 6 meses: $p = 0,64$; 12 meses: $p = 1,00$; 18 meses: $p = 0,56$; 24 meses: $p = 0,84$.

- Orientación espacial: la puntuación obtenida al inicio del estudio en ambos grupos (5, la máxima) se mantiene a lo largo del tiempo, no evidenciándose diferencias entre los grupos en ninguno de los periodos de tiempo:

Momento basal: $p = 0,64$; 3 meses, $p = 1,00$; 6 meses: $p = 0,74$; 12 meses: $p = 1,00$; 18 meses: $p = 0,60$; 24 meses: $p = 0,94$.

- Memoria de fijación: la puntuación obtenida al inicio del estudio en ambos grupos (3, la máxima) se mantiene a lo largo del tiempo, evidenciándose únicamente en el mes 6 un descenso significativo de 1,5 puntos en el grupo 0, que vuelve a recuperarse en los meses siguientes:

Momento basal: $p = 0,50$; 3 meses, $p = 0,72$; 6 meses: $p = 0,002$; 12 meses: $p = 0,81$; 18 meses: $p = 0,91$; 24 meses: $p = 0,92$.

- Atención y cálculo: la puntuación obtenida al inicio del estudio en ambos grupos (8, la máxima) se mantiene a lo largo del tiempo, no evidenciándose cambios en ninguno de los periodos de tiempo:

Momento basal: $p = 0,47$; 3 meses, $p = 0,39$; 6 meses: $p = 0,52$; 12 meses: $p = 0,78$; 18 meses: $p = 0,43$; 24 meses: $p = 0,59$.

- Memoria a corto plazo: la puntuación obtenida al inicio del estudio en ambos grupos (3, la máxima) se mantiene a lo largo del tiempo, no evidenciándose cambios en ninguno de los períodos de tiempo:

Momento basal: $p = 0,36$; 3 meses, $p = 0,41$; 6 meses: $p = 0,42$; 12 meses: $p = 0,53$; 18 meses: $p = 0,58$; 24 meses: $p = 0,43$.

- Lenguaje y construcción: en el grupo que recibió tratamiento (Grupos 1 y 2) no se evidenció ningún cambio significativo en la puntuación de esta esfera a lo largo del tiempo, mientras que el grupo que no recibió tratamiento con TDA sufrió una mejoría (incremento de la puntuación) que fue significativo, con respecto al grupo que recibía tratamiento, a los 3 meses (0,5 puntos; $p = 0,030$), a los 6 meses (0,5 puntos; $p = 0,050$) y a los 18 meses (1,5 puntos; $p = 0,007$). La puntuación de ambos ya no muestra diferencias en el mes 24, siendo en ambos casos la máxima. La tabla 4.4 muestra la evolución de la puntuación global, mientras que la tabla 4.5 muestra el cambio a lo largo del tiempo.

Tabla 4.4. Puntuación de la esfera de “lenguaje y construcción” de test MEC a lo largo del estudio en pacientes tratados con TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Tratado con TDA	N	Mediana [IQR]	Rango (mín-máx)	P
Mes 3	No	15	10 (10-11)	(10-11)	0,030
	Sí	70	11 (11-11)	(11-11)	
Mes 6	No	14	10,5 [10-11]	(10-11)	0,050
	Sí	69	11 (11-11)	(11,11)	
Mes 12*	No	15	10,5 (10-11)	(10-11)	0,080
	Sí	48	11 [10-11]	(11-11)	
Mes 18*	No	13	11 (11-11)	(11-11)	0,160
	Sí	42	11 (11-11)	(11-11)	
Mes 24*	No	14	10,5 [10-1]	(10-11)	0,060
	Sí	48	11 [11-11]	(11-11)	

*Estos meses excluyen los pacientes que han dejado de recibir tratamiento con TDA desde el mes 6.

Tabla 4.5. Cambio en la puntuación de la esfera de “lenguaje y construcción” de test MEC a lo largo del estudio en pacientes tratados con TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Tratado con TDA	Mediana [IQR]	Rango (mín-máx)	P
Mes 3	No	+ 0,5 [0-1]	(0-1)	0,030
	Sí	0 [0-0]	(-2-4)	
Mes 6	No	+ 0,5 [0-1]	(0-1)	0,050
	Sí	0 [0-0]	(-2-4)	
Mes 12*	No	+ 0,5 [0-1]	(0-1)	0,080
	Sí	0 [0-0]	(0-2)	
Mes 18*	No	+1,5 [0-3]	(0-3)	0,007
	Sí	0 [0-0,5]	(0-2)	
Mes 24*	No	+1 [0-0]	(0-1)	0,060
	Sí	0 [-1-0]	(-1-1)	

*Estos meses excluyen los pacientes que han dejado de recibir tratamiento con TDA desde el mes 6.

El efecto de la retirada del tratamiento no se analizó al no detectarse cambios debidos a éste.

4.3.2. Evaluación anímica

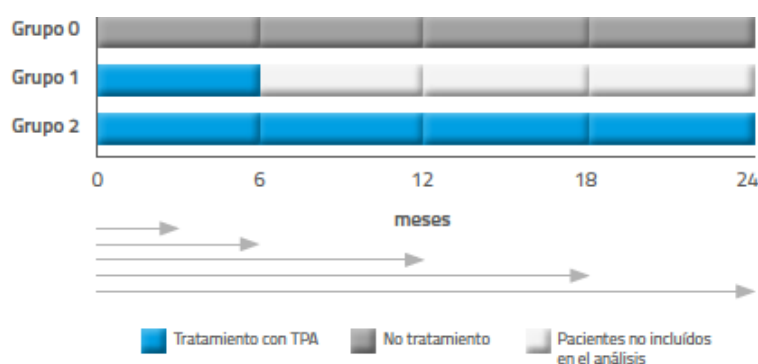
Esta evaluación se llevó a cabo mediante el inventario de depresión de Beck-II (ver apartado 3.7).

Evaluación inicial

Al inicio del estudio no se observaron diferencias entre los 2 grupos (asignados a tratamiento con TDA [Grupos 1 y 2] frente a los no asignados a tratamiento [Grupo 0]) en la puntuación global: media (IC 95%) de 7,4 (5,1-9,6) en los pacientes asignados a tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2) vs. 10,7 (1,5-14,9) en los pacientes no asignados a tratamiento, $p = 0,42$. Esta puntuación es indicativa de ausencia de depresión.

Variación a lo largo del estudio

Con el fin de analizar el efecto del tratamiento con TDA sobre el estado anímico se comparó la puntuación del test a lo largo del tiempo en el grupo tratado con TDA (Grupos 1 y 2) y no tratado (Grupo 0).



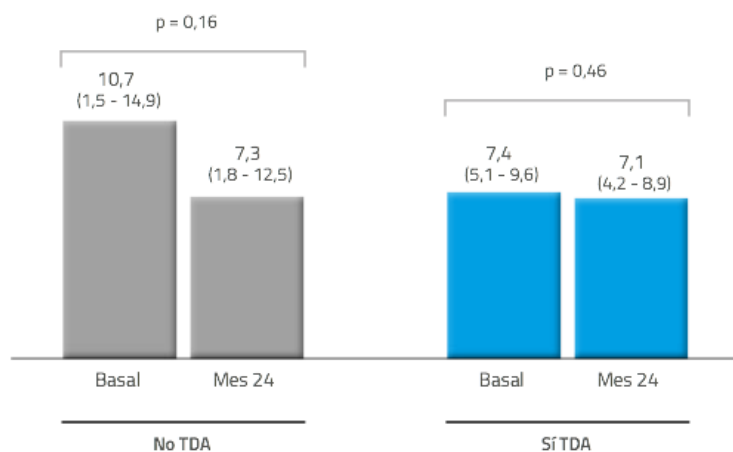
Esta evaluación no

mostró un efecto negativo de la TDA sobre el estado anímico, no observándose diferencias significativas a lo largo del tiempo entre los 2 grupos (tabla 4.6) ni intragrupo entre el momento basal y el mes 24 (media [IC 95%] 10,7 [1,5-14,9] vs. 7,3 [1,8-12,5]; $p = 0,16$ en el grupo no tratado, y 7,4 [5,1-9,6] vs. 7,1 [4,2-8,9] en el grupo tratado, $p = 0,46$) (fig. 4.2).

Tabla 4.6. Puntuación en el inventario de depresión de Beck-II a lo largo del estudio en pacientes tratados TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Tratado con TDA	N	Media [IC 95%]	P
Momento basal	No	15	10,7 [1,5-14,9]	0,420
	Sí	74	7,4 [5,1-9,6]	
Mes 3	No	15	8,5 [2,3-16,4]	0,140
	Sí	71	7,5 [5,0-9,1]	
Mes 6	No	13	8,1 [1,9-16,3]	0,070
	Sí	68	7,7 [4,2-11,1]	
Mes 12*	No	14	4,4 [1,7-13,3]	0,740
	Sí	49	6,8 [2,3-12,2]	
Mes 18*	No	13	6,1 [3,3-12,5]	0,870
	Sí	46	7,2 [4,1-13,1]	
Mes 24*	No	14	7,3 [1,8-12,5]	0,700
	Sí	40	7,1 [4,2-8,9]	

*Estos meses excluyen los pacientes que han dejado de recibir tratamiento con TDA desde el mes 6.



*El grupo tratado incluye a los Grupos 1 y 2 hasta los 6 meses y posteriormente sólo al Grupo 2.

Figura 4.2. Puntuación del inventario de depresión de Beck-II en el momento basal y a los 24 meses (media [IC 95%]).

El análisis de los 3 grupos por separado (Grupo 0, Grupo 1 y Grupo 2) tampoco mostró una diferencia entre grupos en el momento basal y en el mes 24:

- Momento basal: media de 10,7 vs. 5,7 vs. 8,3 respectivamente, $p = 0,91$.

- Mes 24: media de 7,3 vs. 4,9 vs. 7,1 respectivamente, $p = 0,74$.

El efecto de la retirada del tratamiento no se analizó al no haberse detectado ninguna relación entre el tratamiento y la aparición de depresión.

4.3.3. Evaluación de la calidad de vida

Esta evaluación se llevó a cabo mediante el cuestionario de calidad de vida general SF-12(ver apartado 3.7).

Evaluación inicial

Al inicio del estudio no se observaron diferencias entre los 2 grupos (asignados a tratamiento con TDA [Grupos 1 y 2] frente a los no asignados a tratamiento [Grupo 0]) en la puntuación de las dimensiones que componen este test (tabla 4.7).

Tabla 4.7. Puntuación* en los dominios del SF-12 al inicio del estudio en pacientes asignados a tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Asignado aTDA	N	Media [IC 95%]	P
Función física	No	15	45,0 [27,5-57,5]	0,28
	Sí	74	47,5 [22,5-57,5]	
Rol físico	No	15	68,7 [58,7-77,5]	0,11
	Sí	74	62,5 [55,0-72,5]	
Dolor corporal	No	15	90,0 [85,0-95,0]	0,12
	Sí	74	90,0 [82,5-95,0]	
Salud general	No	15	92,0 [77,5-100,0]	0,08
	Sí	74	92,5 [75,0-100,0]	
Vitalidad	No	15	55,0 [47,5-65,0]	0,21
	Sí	74	57,5 [42,5-62,5]	
Función social	No	15	67,5 [57,5-70,0]	0,33
	Sí	74	67,5 [60,0-72,5]	
Rol emocional	No	15	66,5 [51,2-68,7]	0,19
	Sí	74	66,4 [50,0-68,7]	
Salud mental	No	15	67,5 [60,0-77,5]	0,52
	Sí	74	66,7 [57,5-76,2]	

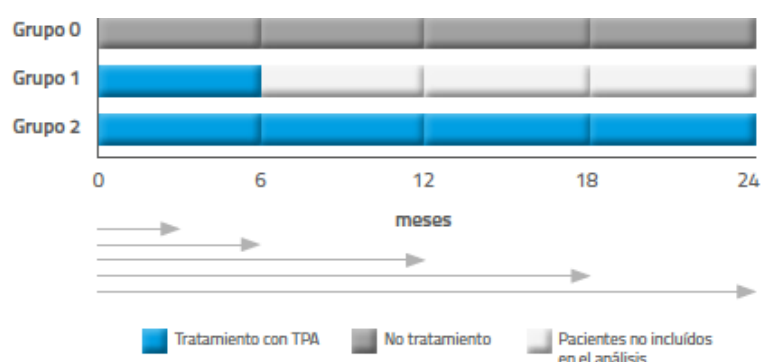
*Escala estandarizada del 1 al 100.

Los índices de salud física y mental tampoco mostraron diferencias significativas:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,4 (44,5-51,7) en el grupo no tratado vs. 49,8 (43,0-51,2) en el grupo tratado; $p = 0,21$ (fig. 4.3).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 48,8 (42,2-49,0) en el grupo no tratado vs. 48,3 (41,9-49,0) en el grupo tratado; $p = 0,17$ (fig. 4.4).

Variación a lo largo del estudio

Con el fin de analizar el efecto del tratamiento con TDA sobre los aspectos específicos de la calidad de vida se comparó la evolución de la puntuación de los diferentes dominios e índices físico y mental a lo largo del tiempo en el grupo tratado con TDA (Grupos 1 y 2) y no tratado (Grupo 0).



Esta evaluación evidenció una diferencia significativa en la afectación de los dominios relativos a la función física y los roles físico y emocional a los 3 meses de iniciar el tratamiento, que evidencia un deterioro en el grupo tratado (Grupos 1 y 2) (tabla 4.8)

Tabla 4.8. Puntuación* en los dominios del SF-12 a los 3 meses en pacientes asignados a tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Asignado aTDA	N	Media [IC 95%]	P
Función física	No	15	47,5 [20,0-65,0]	0,04
	Sí	70	45,0 [22,5-72,5]	
Rol físico	No	15	68,0 [59,5-78,8]	0,04
	Sí	70	59,5 [60,0-81,3]	
Dolor corporal	No	15	90,5 [82,5-97,5]	0,35
	Sí	70	87,5 [85,0-97,5]	
Salud general	No	15	90,0 [85,0-100,0]	0,12
	Sí	70	86,0 [77,5-100,0]	
Vitalidad	No	15	60,0 [50,0-65,0]	0,47
	Sí	70	57,5 [47,5-67,5]	
Función social	No	15	81,5 [67,5-90,0]	0,23
	Sí	70	80,0 [72,5-87,5]	
Rol emocional	No	15	63,0 [55,0-75,0]	0,02
	Sí	70	62,0 [57,5-75,0]	
Salud mental	No	15	66,3 [62,5-77,5]	0,58
	Sí	70	64,8 [63,7-77,5]	

*Escala estandarizada del 1 al 100.

Este deterioro se evidenció también en la valoración de los índices de salud física y mental (fig. 4.3):

- Índice de salud física: media (IC 95%) 48,4 (43,1-52,7) en el grupo no tratado vs. 47,4 (42,9-54,2) en el grupo tratado a los 3 meses; $p = 0,05$ (fig. 4.3).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 47,8 (45,6-51,6) en el grupo no tratado vs. 46,3 (44,3-50,9) en el grupo tratado a los 3 meses; $p = 0,04$ (fig. 4.4).

Las diferencias en las puntuaciones de los dominios desaparecieron en los meses siguientes, salvo en el rol físico, que se mantuvo hasta los 6 meses (tablas 4.9, 4.10 y 4.11).

Tabla 4.9. Puntuación* en las esferas del SF-12 a los 6 meses en pacientes asignados a tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Asignado aTDA	N	Media [IC 95%]	P
Función física	No	14	50,0 [30,0-75,0]	0,27
	Sí	69	47,5 [25,0-72,5]	
Rol físico	No	14	66,2 [56,2-76,2]	0,01
	Sí	69	60,0 [52,5-68,7]	
Dolor corporal	No	14	87,5 [82,5-97,5]	0,32
	Sí	69	85,0 [77,5-92,5]	
Salud general	No	14	97,5 [85,0-100,0]	0,51
	Sí	69	95,0 [75,0-100,0]	
Vitalidad	No	14	57,5 [47,5-65,0]	0,13
	Sí	69	60,0 [45,0-65,0]	
Función social	No	14	70,0 [60,0-75,0]	0,37
	Sí	69	67,5 [62,5-77,5]	
Rol emocional	No	14	61,2 [51,2-70,0]	0,99
	Sí	69	61,2 [51,5-70,0]	
Salud mental	No	14	67,5 [58,7-75,0]	0,28
	Sí	69	65,0 [56,2-73,7]	

Tabla 4.10. Puntuación* en las esferas del SF-12 a los 12 meses en pacientes asignados a tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Asignado aTDA	N	Media [IC 95%]	P
Función física	No	15	45,0 [32,5-67,5]	0,99
	Sí	48	45,0 [30,0-65,0]	
Rol físico	No	15	63,7 [55,0-73,7]	0,27
	Sí	48	61,2 [50,0-68,7]	
Dolor corporal	No	14	87,5 [80,0-95,0]	0,22
	Sí	69	87,5 [75,0-92,5]	
Salud general	No	14	100,0 [87,5-100,0]	0,43
	Sí	69	95,0 [80,0-100,0]	
Vitalidad	No	14	60,0 [50,0-67,5]	0,41
	Sí	69	60,0 [47,5-67,5]	
Función social	No	14	67,5 [57,5-75,0]	0,17
	Sí	69	67,5 [55,0-77,5]	
Rol emocional	No	14	58,7 [46,2-67,5]	0,28
	Sí	69	61,2 [51,2-70,0]	
Salud mental	No	14	67,5 [55,0-73,5]	0,11
	Sí	69	63,7 [52,5-73,7]	

*Escala estandarizada del 1 al 100. El grupo de pacientes tratados excluye los pacientes que han dejado de recibir tratamiento con TDA desde el mes 6.

Tabla 4.11. Puntuación* en las esferas del SF-12 a los 24 meses en pacientes asignados a tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Asignado aTDA	N	Media [IC 95%]	P
Función física	No	14	42,5 [22,5-62,5]	0,31
	Sí	48	47,5 [25,0-72,5]	
Rol físico	No	14	66,2[56,2-76,2]	0,17
	Sí	48	65,0 [52,5-72,5]	
Dolor corporal	No	14	90,0 [82,5-92,5]	0,38
	Sí	48	87,5 [80,0-95,0]	
Salud general	No	14	97,5 [80,0-100,0]	0,19
	Sí	48	92,5 [72,5-100,0]	
Vitalidad	No	14	57,5 [47,5-65,0]	0,27
	Sí	48	55,0 [45,0-67,5]	
Función social	No	14	67,5 [55,0-72,5]	0,24
	Sí	48	70,0 [60,0-75,0]	
Rol emocional	No	14	58,7 [48,7-70,0]	0,19
	Sí	48	60,0 [51,2-70,0]	
Salud mental	No	14	67,5 [57,5-77,5]	0,38
	Sí	48	63,7 [55,0-75,0]	

*Escala estandarizada del 1 al 100. El grupo de pacientes tratados excluye los pacientes que han dejado de recibir tratamiento con TDA desde el mes 6.

El índice de salud física fue significativamente inferior durante todo el estudio en el grupo tratado. El índice de salud mental no mostró diferencias a partir de los 6 meses:

Puntuación de los índices a los 6 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,6 (45,1-54,6) en el grupo no tratado vs. 47,6 (42,3-52,7) en el grupo tratado; $p = 0,03$ (fig. 4.3).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 47,9 (42,1-49,7) en el grupo no tratado vs. 45,9 (42,7-48,5) en el grupo tratado; $p = 0,05$ (fig. 4.4).

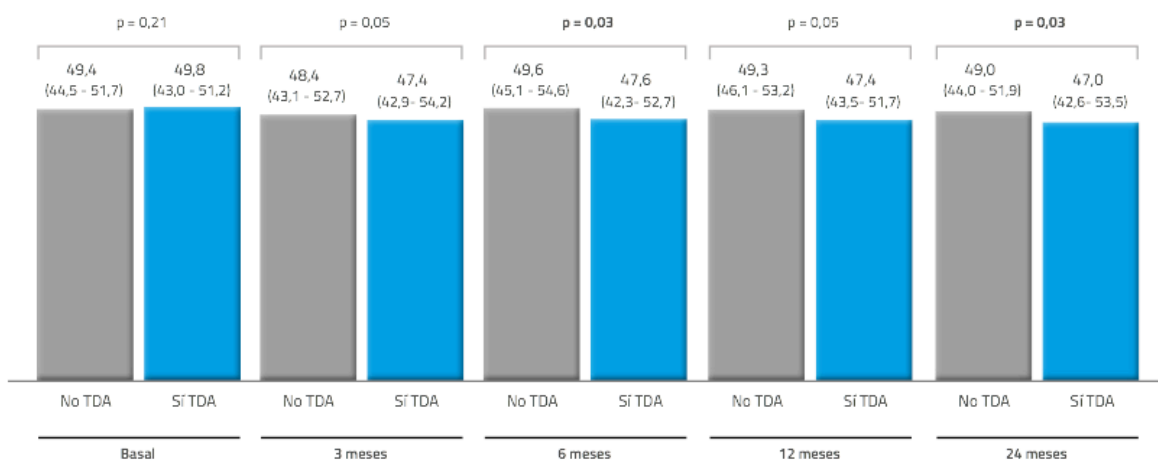
Puntuación de los índices a los 12 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,3 (46,1-53,2) en el grupo no tratado vs. 47,4 (43,5-51,7) en el grupo tratado; $p = 0,05$ (fig. 4.3).

- Índice de salud mental: media (IC 95%) 46,8 (40,2-48,0) en el grupo no tratado vs. 46,2 (40,7-49,3) en el grupo tratado; $p = 0,13$ (fig. 4.4).

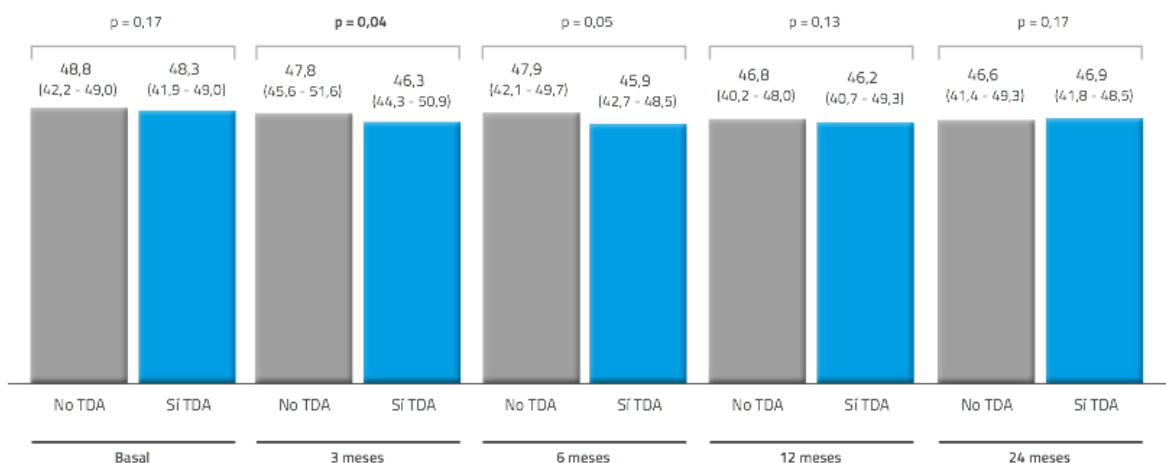
Puntuación de los índices a los 24 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,0 (44,0-51,9) en el grupo no tratado vs. 47,0 (42,6-53,5) en el grupo tratado; $p = 0,03$ (fig. 4.3).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 46,6 (41,4-49,3) en el grupo no tratado vs. 46,9 (41,8-48,5) en el grupo tratado; $p = 0,17$ (fig. 4.4).



*El grupo tratado incluye a los Grupos 1 y 2 hasta los 6 meses y posteriormente sólo al Grupo 2.

Figura 4.3. Puntuación del índice de salud física a lo largo del estudio (media [IC 95%]).



*El grupo tratado incluye a los Grupos 1 y 2 hasta los 6 meses y posteriormente sólo al Grupo 2.

Figura 4.4. Puntuación del índice de salud mental a lo largo del estudio (media [IC 95%]).

Se llevó a cabo igualmente una evaluación intragrupo en los mismos periodos de tiempo.

A los 3 meses se evidenció un efecto positivo sobre el dominio relativo a la función social con respecto al momento basal en ambos grupos. En el grupo tratado se vieron negativamente afectados los dominios relativos a los roles físico y emocional y la salud mental (tablas 4.12 y 4.13). El índice de salud mental se vio también afectado en ambos grupos, mientras que el físico sólo mostró diferencias significativas respecto al momento basal en el grupo tratado:

Grupo no tratado:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,4 (44,5-51,7) en el mes 0 vs. 49,3 (43,1-52,8) en el mes 3; $p = 0,80$ (fig. 4.5).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 48,8 (42,2-49,0) en el mes 0 vs. 47,3 (45,5-51,6) en el mes 3; $p = 0,03$ (fig. 4.6).

Grupo tratado:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,8 (43,0-51,2) en el mes 0 vs. 47,4 (42,9-54,2) en el mes 3; $p = 0,03$ (fig. 4.7).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 48,3 (41,9-49,0) en el mes 0 vs. 46,3 (44,3-50,9) en el mes 3; $p = 0,01$ (fig. 4.8).

Tabla 4.12. Puntuación* en los dominios del SF-12 a los 3 meses en pacientes asignados a no recibir tratamiento con TDA (Grupo 0).

	Meses	N	Media [IC 95%]	P
Función física	0	15	45,0 [27,5-57,5]	0,40
	3	14	44,3 [20,0-65,0]	
Rol físico	0	15	68,7 [58,7-77,5]	0,21
	3	14	68,0 [59,5-78,5]	
Dolor corporal	0	15	90,0 [85,0-95,0]	0,47
	3	14	90,5 [82,5-97,5]	
Salud general	0	15	95,0 [77,5-100,0]	0,19
	3	14	90,0 [85,0-100,0]	
Vitalidad	0	15	55,0 [47,5-65,0]	0,29
	3	14	60,0 [50,0-65,0]	
Función social	0	15	67,5 [57,5-90,0]	0,01
	3	14	81,5 [67,5-90,0]	
Rol emocional	0	15	66,5 [51,2-68,7]	0,06
	3	14	63,0 [55,0-75,0]	
Salud mental	0	15	67,5 [60,0-77,5]	0,21
	3	14	66,3 [62,5-77,5]	

*Escala estandarizada del 1 al 100.

Tabla 4.13. Puntuación* en los dominios del SF-12 a los 3 meses en pacientes asignados a recibir tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2).

	Meses	N	Media [IC 95%]	P
Función física	0	74	47,5 [22,5-57,5]	0,07
	3	70	45,0 [22,5-72,5]	
Rol físico	0	74	62,5 [55,0-72,5]	0,01
	3	70	59,5 [60,0-81,2]	
Dolor corporal	0	74	90,0 [82,5-95,0]	0,36
	3	70	87,5 [85,0-97,5]	
Salud general	0	74	92,5 [75,0-100,0]	0,41
	3	70	95,0 [77,5-100,0]	
Vitalidad	0	74	57,5 [42,5-62,5]	0,56
	3	70	57,5 [47,5-67,5]	
Función social	0	74	67,5 [60,0-72,5]	0,02
	3	70	80,0 [72,5-87,5]	
Rol emocional	0	74	66,4 [50,0-68,7]	0,04
	3	70	62,0 [57,5-75,0]	
Salud mental	0	74	66,7 [57,5-76,2]	0,01
	3	70	64,8 [63,7-77,5]	

*Escala estandarizada del 1 al 100.

En el mes 6 las diferencias en la puntuación de los dominios no fueron significativas con respecto al valor basal en el grupo no tratado (tabla 4.14). Únicamente el dominio correspondiente al rol emocional presentó un deterioro a partir del mes 12 que se mantuvo hasta el final del estudio (tablas 4.15 y 4.16). El resto de dominios se mantuvieron sin diferencias con respecto al valor basal.

Tabla 4.14. Puntuación* en los dominios del SF-12 a los 6 meses en pacientes asignados a no recibir tratamiento con TDA (Grupo 0).

	Meses	N	Media [IC 95%]	P
Función física	0	15	45,0 [27,5-57,5]	0,09
	6	14	50,0 [30,0-75,0]	
Rol físico	0	15	68,7 [58,7-77,5]	0,39
	6	14	66,2 [56,2-76,2]	
Dolor corporal	0	15	90,0 [85,0-95,0]	0,39
	6	14	87,5 [82,5-97,5]	
Salud general	0	15	92,0 [77,5-100,0]	0,36
	6	14	97,5 [85,0-100,0]	
Vitalidad	0	15	55,0 [47,5-65,0]	0,43
	6	14	57,5 [47,5-65,0]	
Función social	0	15	67,5 [57,5-70,0]	0,19
	6	14	70,0 [60,0-75,0]	
Rol emocional	0	15	66,5 [51,2-68,7]	0,67
	6	14	61,2 [51,2-70,0]	
Salud mental	0	15	67,5 [60,0-77,5]	0,99
	6	14	67,5 [58,7-75,0]	

Tabla 4.15. Puntuación* en los dominios del SF-12 a los 12 meses en pacientes asignados a no recibir tratamiento con TDA (Grupo 0).

	Meses	N	Media [IC 95%]	P
Función física	0	15	45,0 [27,5-57,5]	0,51
	12	15	45,0 [32,5-67,5]	
Rol físico	0	15	68,7 [58,7-77,5]	0,06
	12	15	63,7 [55,0-73,7]	
Dolor corporal	0	15	90,0 [85,0-95,0]	0,17
	12	15	87,5 [80,0-95,0]	
Salud general	0	15	92,0 [77,5-100,0]	0,06
	12	15	100,0 [87,5-100,0]	
Vitalidad	0	15	55,0 [47,5-65,0]	0,11
	12	15	60,0 [50,0-67,5]	
Función social	0	15	67,5 [57,5-70,0]	0,41
	12	15	67,5 [57,5-75,0]	
Rol emocional	0	15	66,5 [51,2-68,7]	0,05
	12	15	58,7 [46,2-67,5]	
Salud mental	0	15	67,5 [60,0-77,5]	0,43
	12	15	67,5 [55,0-73,7]	

*Escala estandarizada del 1 al 100.

Tabla 4.16. Puntuación* en los dominios del SF-12 a los 24 meses en pacientes asignados a no recibir tratamiento con TDA (Grupo 0).

	Meses	N	Media [IC 95%]	P
Función física	0	15	45,0 [27,5-57,5]	0,08
	24	14	42,5 [22,5-62,5]	
Rol físico	0	15	68,7 [58,7-77,5]	0,14
	24	14	62,2 [57,5-76,2]	
Dolor corporal	0	15	90,0 [85,0-95,0]	0,43
	24	14	90,0 [82,5-92,5]	
Salud general	0	15	92,0 [77,5-100,0]	0,32
	24	14	97,5 [80,0-100,0]	
Vitalidad	0	15	55,0 [47,5-65,0]	0,27
	24	14	57,5 [47,5-65,0]	
Función social	0	15	67,5 [57,5-70,0]	0,42
	24	14	67,5 [55,0-72,5]	
Rol emocional	0	15	66,5 [51,2-68,7]	0,04
	24	14	58,7 [48,7-70,0]	
Salud mental	0	15	67,5 [60,0-77,5]	0,32
	24	14	67,5 [57,5-77,5]	

*Escala estandarizada del 1 al 100.

En el grupo tratado también se recupera la función social (disminuye hasta valores similares a los del valor basal) en el mes 6 (tabla 4.17). El resto de dominios afectados en el mes 3 también se recuperan en este mes, salvo el rol emocional. En este mes se reduce también la puntuación correspondiente al dolor corporal. A partir del mes 6, entre los pacientes que continúan el tratamiento (Grupo 2) se observa una reducción de la función física en el mes 12, que se recupera en el mes 24, y de la salud mental que continúa al final del estudio, aunque la diferencia frente al valor basal es ya cuasi-significativa ($p = 0,005$). El rol emocional sigue deteriorado hasta el final del estudio (tablas 4.18 y 4.19). En este momento, la función social sufre una mejora significativa.

Tabla 4.17. Puntuación* en los dominios del SF-12 a los 6 meses en pacientes asignados a recibir tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2).

	Meses	N	Media [IC 95%]	P
Función física	0	74	47,5 [22,5-57,5]	0,32
	6	69	47,5 [25,0-72,5]	
Rol físico	0	74	62,5 [55,0-72,5]	0,31
	6	69	60,0 [52,5-68,7]	
Dolor corporal	0	74	90,0 [82,5-95,0]	0,03
	6	69	85,0 [77,5-92,5]	
Salud general	0	74	92,5 [75,0-100,0]	0,06
	6	69	95,0 [75,0-100,0]	
Vitalidad	0	74	57,5 [42,5-62,5]	0,09
	6	69	60,0 [45,0-65,0]	
Función social	0	74	67,5 [60,0-72,5]	0,52
	6	69	67,5 [62,5-77,5]	
Rol emocional	0	74	66,4 [50,0-68,7]	0,04
	6	69	61,2 [52,5-70,0]	
Salud mental	0	74	66,7 [57,5-76,2]	0,42
	6	69	65,0 [56,2-73,7]	

Tabla 4.18. Puntuación* en los dominios del SF-12 a los 12 meses en pacientes asignados a recibir tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2).

	Meses	N	Media [IC 95%]	P
Función física	0	74	47,5 [22,5-57,5]	0,04
	12	48	45,0 [30,0-65,0]	
Rol físico	0	74	62,5 [55,0-72,5]	0,12
	12	48	61,2 [50,0-68,7]	
Dolor corporal	0	74	90,0 [82,5-95,0]	0,21
	12	48	87,5 [77,5-100,0]	
Salud general	0	74	92,5 [75,0-100,0]	0,37
	12	48	95,0 [80,0-100,0]	
Vitalidad	0	74	57,5 [42,5-62,5]	0,42
	12	48	60,0 [47,5-67,5]	
Función social	0	74	67,5 [60,0-72,5]	0,55
	12	48	67,5 [55,0-77,5]	
Rol emocional	0	74	66,4 [50,0-68,7]	0,01
	12	48	61,2 [51,2-70,0]	
Salud mental	0	74	66,7 [57,5-76,2]	0,03
	12	48	63,7 [52,5-73,7]	

*Escala estandarizada del 1 al 100. El grupo de pacientes tratados excluye los pacientes que han dejado de recibir tratamiento con TDA desde el mes 6.

Tabla 4.19. Puntuación* en los dominios del SF-12 a los 12 meses en pacientes asignados a recibir tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2).

	Meses	N	Media [IC 95%]	P
Función física	0	74	47,5 [22,5-57,5]	0,52
	24	48	47,5 [25,0-72,5]	
Rol físico	0	74	62,5 [55,0-72,5]	0,34
	24	48	65,0 [52,5-72,5]	
Dolor corporal	0	74	90,0 [82,5-95,0]	0,36
	24	48	87,5 [80,0-95,0]	
Salud general	0	74	92,5 [75,0-100,0]	0,51
	24	48	92,5 [72,5-100,0]	
Vitalidad	0	74	57,5 [42,5-62,5]	0,27
	24	48	55,0 [45,0-67,5]	
Función social	0	74	67,5 [60,0-72,5]	0,03
	24	48	70,0 [60,0-75,0]	
Rol emocional	0	74	66,4 [50,0-68,7]	0,02
	24	48	60,0 [51,2-70,0]	
Salud mental	0	74	66,7 [57,5-76,2]	0,05
	24	48	63,7 [55,0-75,0]	

*Escala estandarizada del 1 al 100. El grupo de pacientes tratados excluye los pacientes que han dejado de recibir tratamiento con TDA desde el mes 6.

En lo que respecta a los índices, en el grupo no tratado desapareció la diferencia en el índice de salud mental a los 6 meses (la ausencia de diferencia en el índice de salud física fue evidente a partir del mes 3) y se mantuvo hasta el final del estudio.

Grupo no tratado 6 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,4 (44,5-51,7) en el mes 0 vs. 49,6 (45,1-54,6) en el mes 6; $p = 0,74$ (fig. 4.5).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 48,8 (42,2-49,0) en el mes 0 vs. 47,9 (42,1-48,8) en el mes 6; $p = 0,96$ (fig. 4.6).

Grupo no tratado 12 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,4 (44,5-51,7) en el mes 0 vs. 49,3 (46,1-53,2) en el mes 12; $p = 0,32$ (fig. 4.5).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 48,8 (42,2-49,0) en el mes 0 vs. 46,9 (40,2-48,0) en el mes 12; $p = 0,09$ (fig. 4.6).

Grupo no tratado 24 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,4 (44,5-51,7) en el mes 0 vs. 49,0 (44,0-51,9) en el mes 24; $p = 0,21$ (fig. 4.5).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 48,8 (42,2-49,0) en el mes 0 vs. 46,6 (41,4-49,3) en el mes 24; $p = 0,06$ (fig. 4.6).

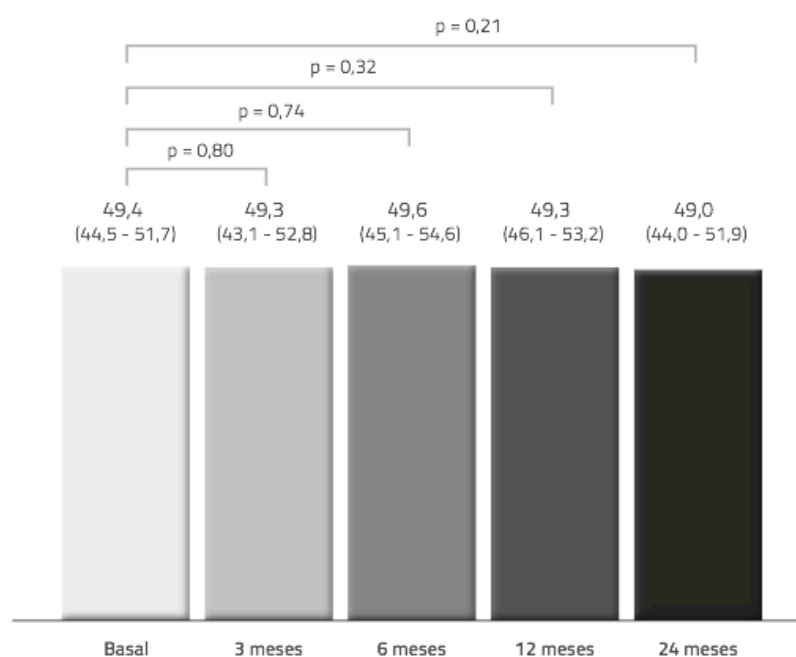


Figura 4.5. Puntuación del índice de salud física a lo largo del estudio en el grupo no tratado (media [IC 95%]).

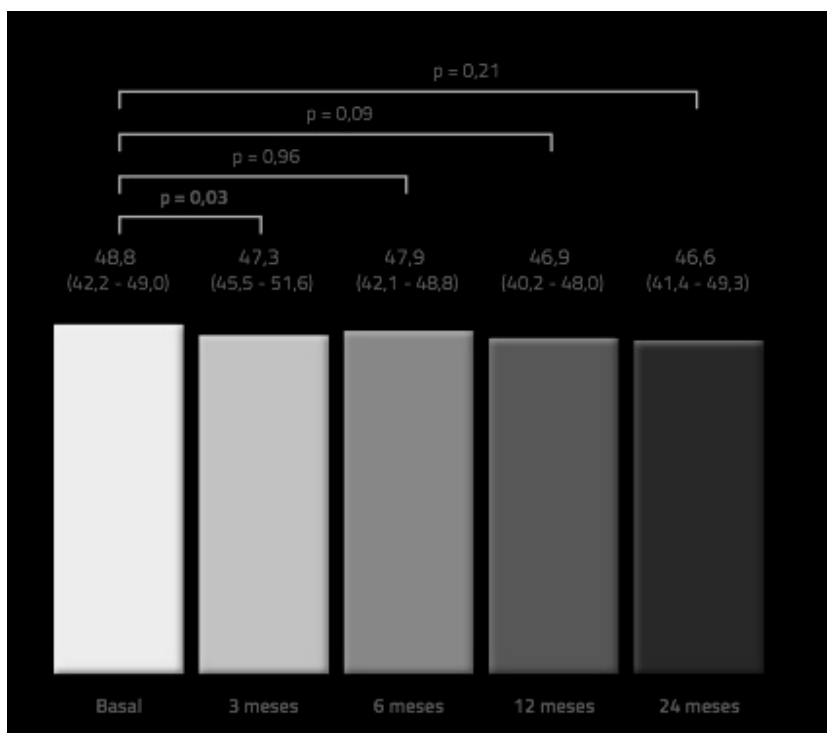


Figura 4.6. Puntuación del índice de salud mental a lo largo del estudio en el grupo no tratado (media [IC 95%]).

En el grupo tratado se mantuvo la diferencia significativa respecto al valor basal para ambos índices hasta el final del estudio.

Grupo tratado 6 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,8 (43,0-51,2) en el mes 0 vs. 47,6 (42,3-52,7) en el mes 6; $p = 0,04$ (fig. 4.7).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 48,3 (41,9-49,0) en el mes 0 vs. 46,0 (42,7-48,5) en el mes 6; $p = 0,03$ (fig. 4.8).

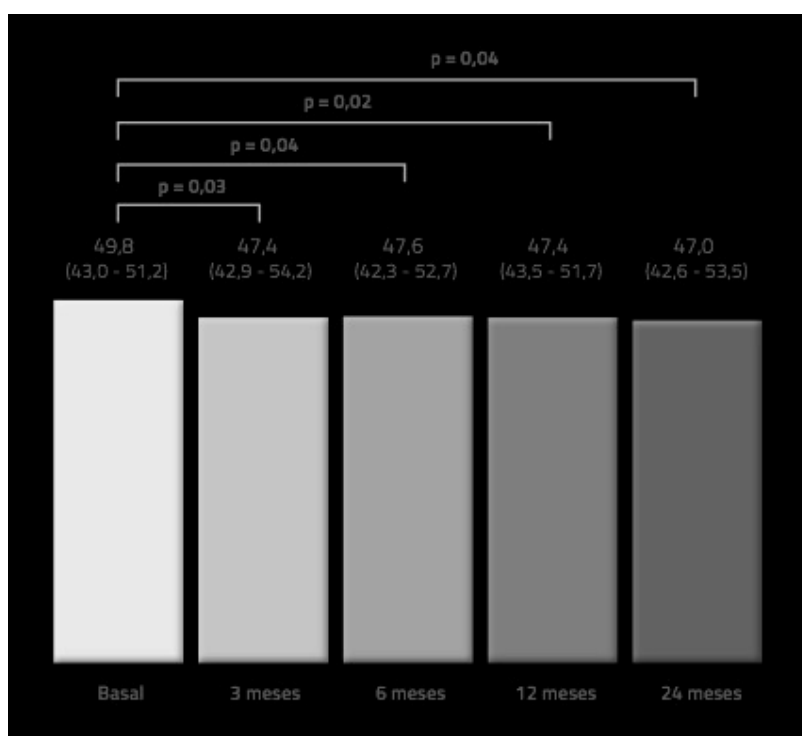
Grupo tratado 12 meses (sólo pacientes Grupo 2):

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,8 (43,0-51,2) en el mes 0 vs. 47,4 (43,5-51,7) en el mes 12; $p = 0,04$ (fig. 4.7).

- Índice de salud mental: media (IC 95%) 48,3 (41,9-49,0) en el mes 0 vs. 46,2 (40,7-49,3) en el mes 12; $p = 0,02$ (fig. 4.8).

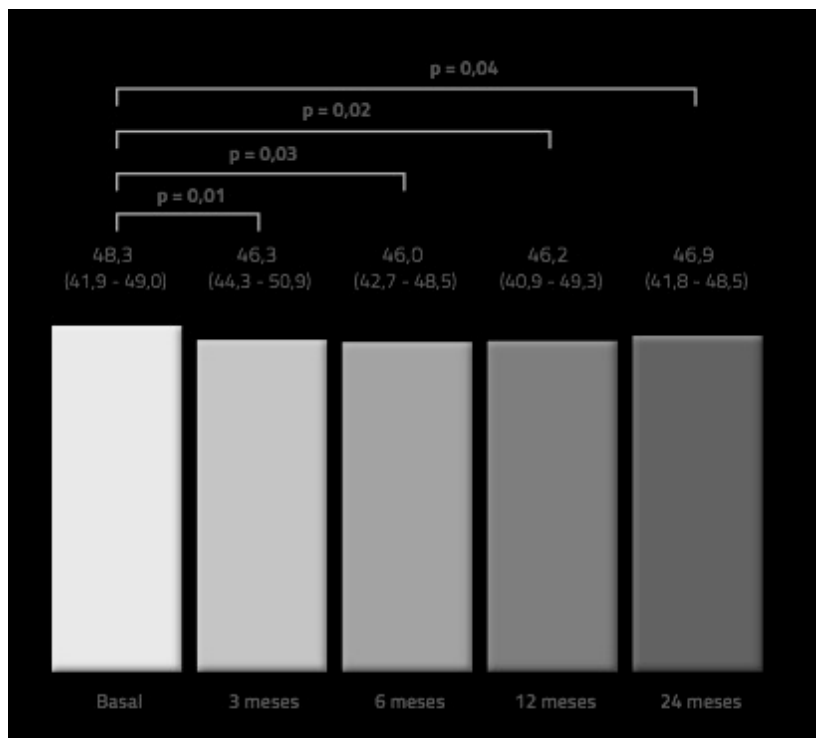
Grupo tratado 24 meses (sólo pacientes Grupo 2):

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,8 (43,0-51,2) en el mes 0 vs. 47,0 (42,6-53,5) en el mes 24; $p = 0,04$ (fig. 4.7).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 48,3 (41,9-49,0) en el mes 0 vs. 46,9 (41,8-48,5) en el mes 24; $p = 0,04$ (fig. 4.8).



*El grupo tratado incluye a los Grupos 1 y 2 hasta los 6 meses y posteriormente sólo al Grupo 2.

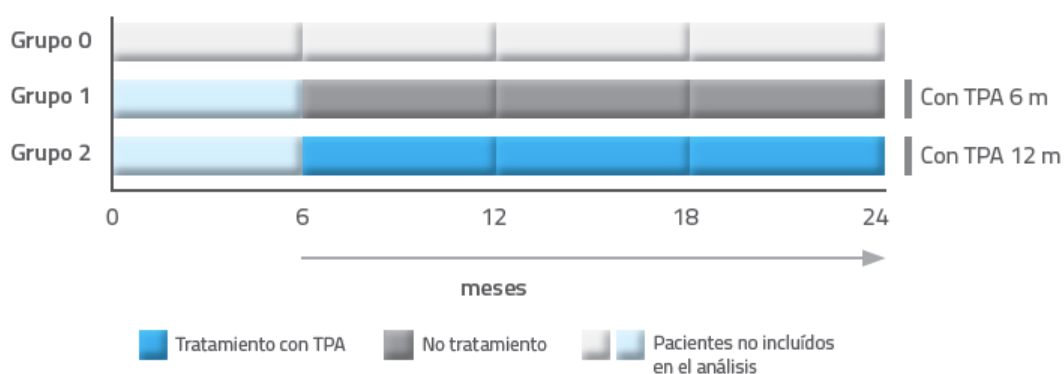
Figura 4.7. Puntuación del índice de salud física a lo largo del estudio en el grupo tratado (media [IC 95%]).



*El grupo tratado incluye a los Grupos 1 y 2 hasta los 6 meses y posteriormente sólo al Grupo 2.

Figura 4.8. Puntuación del índice de salud mental a lo largo del estudio en el grupo tratado (media [IC 95%]).

Con el fin de analizar el efecto de la retirada del tratamiento se analizaron los pacientes pertenecientes a los grupos 1 (tratados con TDA 6 meses) y 2 (tratados con TDA 24 meses). A partir del mes 6, los pacientes del Grupo 1 pasan a no recibir tratamiento.



Esta evaluación muestra que la retirada de la TDA da lugar a una recuperación de los roles físico y emocional y de la salud mental a los 18 meses de la retirada del tratamiento (mes 24) (tablas 4.20, 4.21 y 4.22).

Tabla 4.20. Puntuación* en las esferas del SF-12 a los 6 meses en pacientes asignados a los Grupos 1 (6 meses de tratamiento) y 2 (24 meses de tratamiento).

	Asignado aTDA	N	Media [IC 95%]	P
Función física	Grupo 1	23	49,0 [21,5-57,5]	0,32
	Grupo 2	46	47,5 [25,0-72,5]	
Rol físico	Grupo 1	23	62,8 [56,0-72,5]	0,31
	Grupo 2	46	60,0 [52,5-68,7]	
Dolor corporal	Grupo 1	23	87,0 [82,5-95,0]	0,18
	Grupo 2	46	85,0 [77,5-92,5]	
Salud general	Grupo 1	23	92,0 [75,0-100,0]	0,19
	Grupo 2	46	93,0 [75,0-100,0]	
Vitalidad	Grupo 1	23	58,0 [42,0-62,5]	0,09
	Grupo 2	46	69,5 [45,0-65,0]	
Función social	Grupo 1	23	67,0 [61,0-72,5]	0,52
	Grupo 2	46	67,5 [62,5-78,5]	
Rol emocional	Grupo 1	23	63,4 [50,0-68,7]	0,26
	Grupo 2	46	61,2 [52,5-70,0]	
Salud mental	Grupo 1	23	66,0 [57,5-76,2]	0,41
	Grupo 2	46	65,0 [56,2-73,7]	

Tabla 4.21. Puntuación* en las esferas del SF-12 a los 12 meses en pacientes asignados a los Grupos 1 (6 meses de tratamiento) y 2 (24 meses de tratamiento).

	Asignado aTDA	N	Media [IC 95%]	P
Función física	Grupo 1	24	46,5 [22,5-57,5]	0,34
	Grupo 2	48	45,0 [30,0-65,0]	
Rol físico	Grupo 1	24	61,5 [55,0-72,5]	0,46
	Grupo 2	48	61,2 [50,0-68,7]	
Dolor corporal	Grupo 1	24	89,0 [82,5-92,5]	0,22
	Grupo 2	48	85,0 [77,5-92,5]	
Salud general	Grupo 1	24	93,5 [75,0-100,0]	0,33
	Grupo 2	48	95,0 [80,0-100,0]	
Vitalidad	Grupo 1	24	58,5 [42,5-62,5]	0,26
	Grupo 2	48	60,0 [47,5-67,5]	
Función social	Grupo 1	24	66,5 [60,0-72,5]	0,47
	Grupo 2	48	67,5 [55,0-77,5]	
Rol emocional	Grupo 1	24	64,4 [50,0-68,7]	0,06
	Grupo 2	48	61,2 [51,2-70,0]	
Salud mental	Grupo 1	24	65,7 [57,5-76,2]	0,08
	Grupo 2	48	63,7 [52,5-73,7]	

*Escala estandarizada del 1 al 100.

Tabla 4.22. Puntuación* en las esferas del SF-12 a los 24 meses en pacientes asignados a los Grupos 1 (6 meses de tratamiento) y 2 (24 meses de tratamiento).

	Asignado aTDA	N	Media [IC 95%]	P
Función física	Grupo 1	24	48,5 [22,5-57,5]	0,11
	Grupo 2	48	47,5 [25,0-72,5]	
Rol físico	Grupo 1	24	68,0 [55,0-72,5]	0,04
	Grupo 2	48	65,0 [52,5-72,5]	
Dolor corporal	Grupo 1	24	88,0 [82,5-95,0]	0,06
	Grupo 2	48	87,5 [80,0-95,0]	
Salud general	Grupo 1	24	93,5 [75,0-100,0]	0,51
	Grupo 2	48	92,5 [72,5-100,0]	
Vitalidad	Grupo 1	24	56,5 [41,5-62,5]	0,27
	Grupo 2	48	55,0 [45,0-67,5]	
Función social	Grupo 1	24	69,5 [60,0-72,5]	0,29
	Grupo 2	48	70,0 [60,0-75,0]	
Rol emocional	Grupo 1	24	63,4 [50,0-68,7]	0,05
	Grupo 2	48	60,0 [51,2-70,0]	
Salud mental	Grupo 1	24	66,1 [57,5-76,2]	0,05
	Grupo 2	48	63,7 [55,0-76,2]	

*Escala estandarizada del 1 al 100.

El índice de salud física es también superior en el grupo 1 pasado este tiempo ($p < 0,05$, cuasi-significativo). El índice de salud mental no muestra diferencias significativas durante este tiempo.

Grupo 1 vs. 2 a los 6 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 48,9 (43,0-51,2) en el Grupo 1 vs. 47,6 (42,3-52,7) en el Grupo 2; $p = 0,10$ (fig. 4.9).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 46,2 (41,9-49,0) en el Grupo 1 vs. 46,0 (42,7-48,5) en el Grupo 2; $p = 0,17$ (fig. 4.10).

Grupo 1 vs. 2 a los 12 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 48,7 (43,0-51,2) en el Grupo 1 vs. 47,4 (43,5-51,9) en el Grupo 2; $p = 0,13$ (fig. 4.9).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 47,1 (41,9-49,0) en el Grupo 1 vs. 46,2 (40,7-49,3) en el Grupo 2; $p = 0,17$ (fig. 4.10).

Grupo 1 vs. 2 a los 24 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,0 (43,0-51,2) en el Grupo 1 vs. 47,0 (42,6-53,5) en el Grupo 2; $p = 0,05$ (fig. 4.9).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 47,0 (41,9-49,0) en el Grupo 1 vs. 46,9 (41,8-48,5) en el Grupo 2; $p = 0,42$ (fig. 4.10).

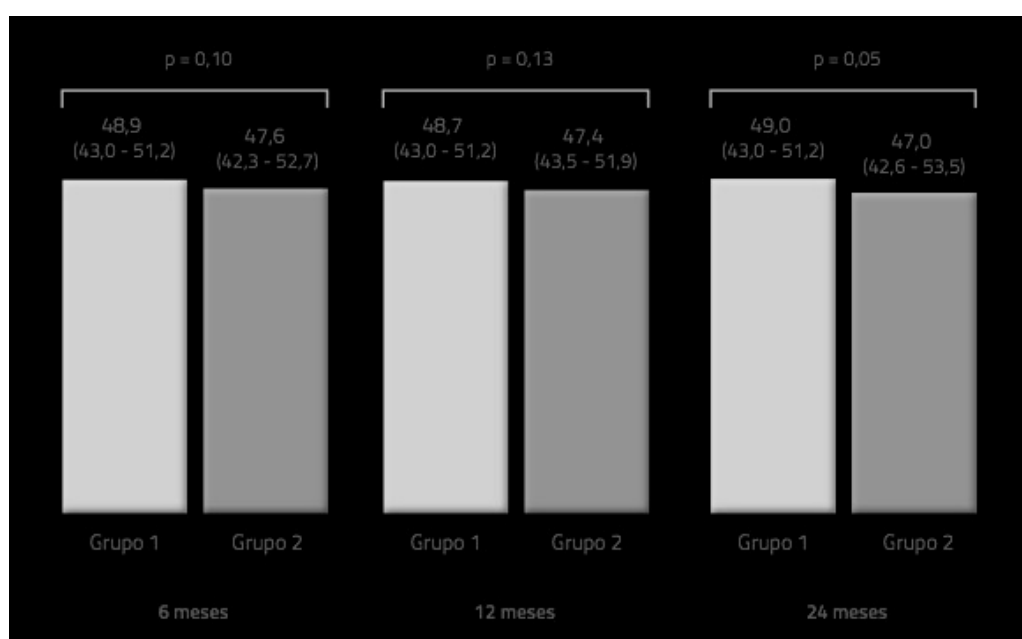


Figura 4.9. Puntuación del índice de salud física a partir de los 6 meses en el Grupo 1 (retirada del tratamiento) y el Grupo 2 (permanece en el tratamiento) (media [IC 95%]).

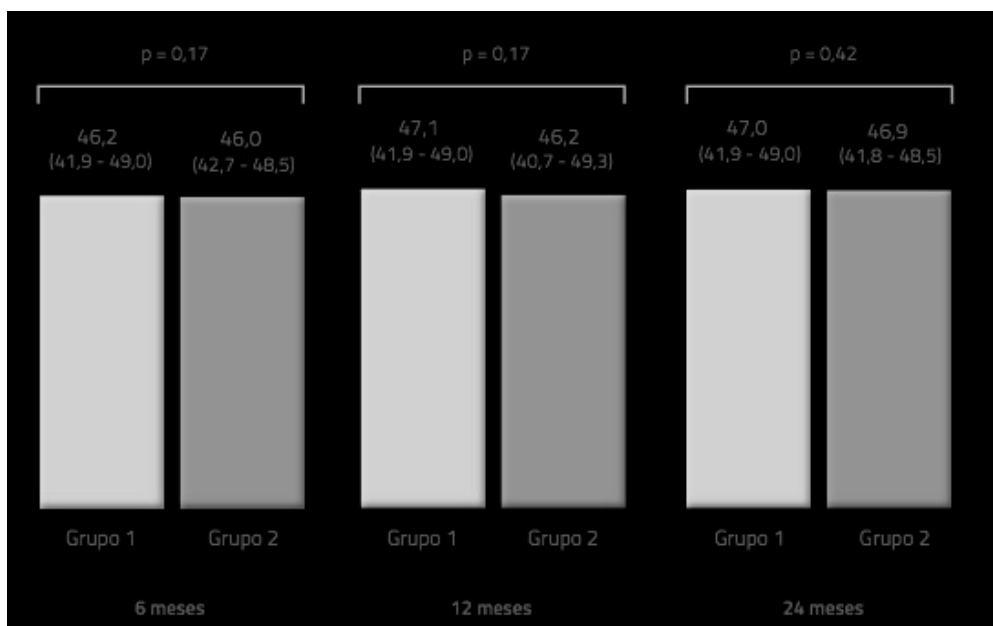
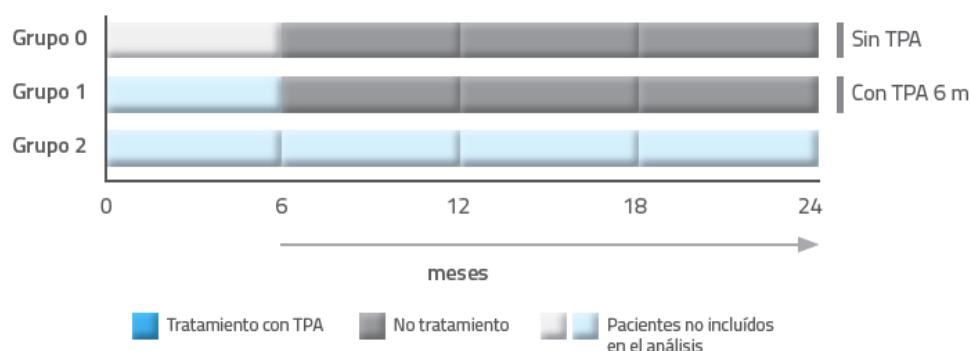


Figura 4.10. Puntuación del índice de salud mental a partir de los 6 meses en el Grupo 1 (retirada del tratamiento) y el Grupo 2 (permanece en el tratamiento) (media [IC 95%]).

Con el fin de evaluar el efecto de la retirada del tratamiento con TDA respecto a los que nunca recibieron este tratamiento, se analizaron los grupos 0 (sin TDA) y 1 (con TDA 6 meses).



Esta evaluación mostró que sólo el dominio referente a la salud general se veía comprometido tras la retirada del tratamiento, un efecto que se observó hasta 6 meses después de la retirada de la TDA (tablas 4.23 y 4.24). A los 24 meses este ya no se observaron diferencias significativas (tabla 4.25).

Tabla 4.23. Puntuación* en las esferas del SF-12 a los 6 meses en pacientes asignados a los Grupos 0 (no tratamiento) y 1 (6 meses de tratamiento).

	Asignado aTDA	N	Media [IC 95%]	P
Función física	Grupo 0	14	50,0 [30,0-75,0]	0,19
	Grupo 1	23	49,0 [21,5-57,5]	
Rol físico	Grupo 0	14	66,2 [56,2-76,2]	0,07
	Grupo 1	23	62,8 [56,0-72,5]	
Dolor corporal	Grupo 0	14	87,5 [82,5-97,5]	0,33
	Grupo 1	23	87,0 [82,5-95,0]	
Salud general	Grupo 0	14	97,5 [85,0-100,0]	0,04
	Grupo 1	23	92,0 [75,0-100,0]	
Vitalidad	Grupo 0	14	57,5 [47,5-65,0]	0,39
	Grupo 1	23	58,0 [42,0-62,5]	
Función social	Grupo 0	14	70,0 [60,0-75,0]	0,08
	Grupo 1	23	67,0 [61,0-72,5]	
Rol emocional	Grupo 0	14	61,2 [51,2-70,0]	0,21
	Grupo 1	23	63,4 [50,0-68,7]	
Salud mental	Grupo 0	14	67,5 [58,7-75,0]	0,28
	Grupo 1	23	65,0 [56,2-73,7]	

Tabla 4.24. Puntuación* en las esferas del SF-12 a los 12 meses en pacientes asignados a los Grupos 0 (no tratamiento) y 1 (6 meses de tratamiento).

	Asignado aTDA	N	Media [IC 95%]	P
Función física	Grupo 0	15	45,0 [32,5-67,5]	0,21
	Grupo 1	24	46,5 [22,5-57,5]	
Rol físico	Grupo 0	15	63,7 [55,7-73,7]	0,16
	Grupo 1	24	61,5 [55,0-72,5]	
Dolor corporal	Grupo 0	15	90,0 [85,0-95,0]	0,17
	Grupo 1	24	89,0 [82,5-95,0]	
Salud general	Grupo 0	15	100,0 [87,5-100,0]	0,04
	Grupo 1	24	93,5 [75,0-100,0]	
Vitalidad	Grupo 0	15	60,0 [50,0-67,5]	0,17
	Grupo 1	24	58,5 [42,5-62,5]	
Función social	Grupo 0	15	67,5 [57,5-75,0]	0,31
	Grupo 1	24	66,5 [60,0-72,5]	
Rol emocional	Grupo 0	15	58,7 [46,2-67,5]	0,25
	Grupo 1	24	64,4 [50,0-68,7]	
Salud mental	Grupo 0	14	67,5 [55,0-73,7]	0,33
	Grupo 1	24	65,7 [57,5-76,2]	

*Escala estandarizada del 1 al 100.

Tabla 4.25. Puntuación* en las esferas del SF-12 a los 24 meses en pacientes asignados a los Grupos 0 (no tratamiento) y 1 (6 meses de tratamiento).

	Asignado aTDA	N	Media [IC 95%]	P
Función física	Grupo 0	15	45,0 [27,5-57,5]	0,08
	Grupo 1	24	48,5 [22,5-57,5]	
Rol físico	Grupo 0	15	68,7 [58,7-77,5]	0,43
	Grupo 1	24	68,0 [55,0-72,5]	
Dolor corporal	Grupo 0	15	90,0 [85,0-95,0]	0,41
	Grupo 1	24	88,0 [82,5-95,0]	
Salud general	Grupo 0	15	92,0 [77,5-100,0]	0,35
	Grupo 1	24	93,5 [75,0-100,0]	
Vitalidad	Grupo 0	15	55,0 [47,5-65,0]	0,26
	Grupo 1	24	56,5 [41,5-62,5]	
Función social	Grupo 0	15	67,5 [57,5-70,0]	0,12
	Grupo 1	24	69,5 [60,0-72,5]	
Rol emocional	Grupo 0	15	66,5 [51,2-68,7]	0,06
	Grupo 1	24	63,4 [50,0-68,7]	
Salud mental	Grupo 0	15	67,5 [60,0-77,5]	0,12
	Grupo 1	24	66,1 [57,5-76,2]	

*Escala estandarizada del 1 al 100.

En lo que se refiere a los índices de salud física y mental, se observaron diferencias cuasi-significativas sólo en el momento de la retirada del tratamiento (mes 6).

Grupo 0 vs. 1 a los 6 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,6 (45,1-51,2) en el Grupo 0 vs. 48,9 (43,0-51,2) en el Grupo 1; $p = 0,05$ (fig. 11).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 47,9 (42,1-47,8) en el Grupo 0 vs. 46,1 (41,9-49,0) en el Grupo 1; $p = 0,05$ (fig. 12).

Grupo 0 vs. 1 a los 12 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,3 (46,1-53,2) en el Grupo 0 vs. 48,7 (43,0-51,2) en el Grupo 1; $p = 0,22$ (fig. 11).

- Índice de salud mental: media (IC 95%) 46,8 (40,2-48,0) en el Grupo 0 vs. 47,1 (41,9-49,0) en el Grupo 1; $p = 0,19$ (fig. 12).

Grupo 0 vs. 1 a los 24 meses:

- Índice de salud física: media (IC 95%) 49,4 (44,5-51,7) en el Grupo 0 vs. 49,0 (43,0-51,2) en el Grupo 1; $p = 0,27$ (fig. 11).
- Índice de salud mental: media (IC 95%) 48,8 (42,2-49,0) en el Grupo 0 vs. 47,0 (41,9-49,0) en el Grupo 1; $p = 0,07$ (fig. 12).

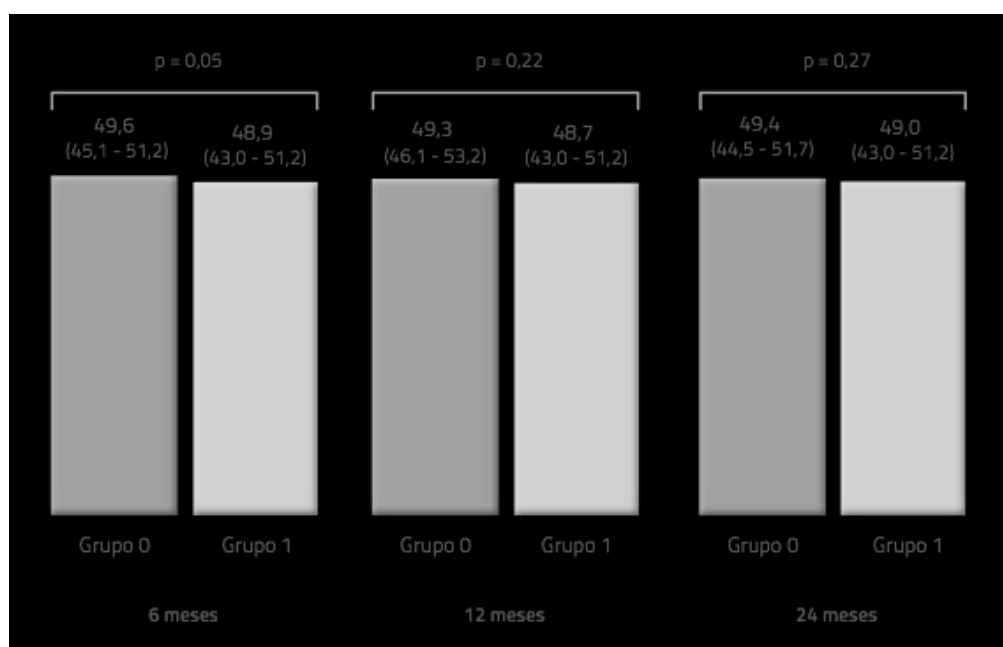


Figura 4.11. Puntuación del índice de salud física a partir de los 6 meses en el Grupo 0 (no tratado) y el Grupo 1 (retirada del tratamiento) (media [IC 95%]).

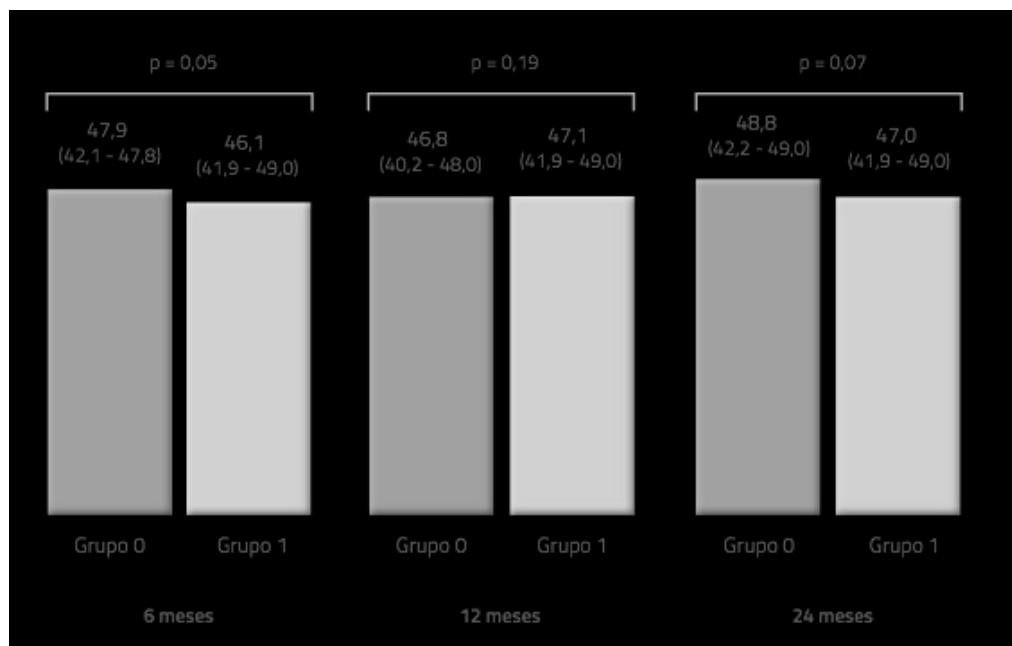


Figura 4.12. Puntuación del índice de salud mental a partir de los 6 meses en el Grupo 0 (no tratado) y el Grupo 1 (retirada del tratamiento) (media [IC 95%]).

4.4. Variables secundarias

4.4.1. Evaluación sexual (I): la función eréctil

Esta evaluación se llevó a cabo mediante el cuestionario abreviado de 5 ítems del *International Index of Erectile Function* (IIEF-5), también conocido como *Sexual Health Inventory for Men* (SHIM) (ver apartado 3.7).

Evaluación inicial

Al inicio del estudio no se observaron diferencias entre los 2 grupos (asignados a tratamiento con TDA [Grupos 1 y 2] frente a los no asignados a tratamiento [Grupo 0]) en la puntuación global: Mediana de 16,7 (IQR 15,3-20,2) en los pacientes asignados a tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2) vs. 17,8 (IQR 15,1-20,1) en los pacientes no asignados a tratamiento, $p = 0,90$. Esta puntuación es sugestiva de presencia de disfunción eréctil leve-moderada.

Variación a lo largo del estudio

Con el fin de analizar el efecto del tratamiento con TDA sobre la función eréctil en un plazo de 24 meses, se seleccionó la población de pacientes con una función eréctil normal (puntuación IIEF-5 > 17). Esta población consistió de 39 pacientes: 9 del grupo 0, 12 del Grupo 1 y 18 del Grupo 2.

Pacientes con función eréctil normal



Esta evaluación mostró que en el inicio del tratamiento con TDA se produce una reducción drástica en la función eréctil de los pacientes. Las diferencias entre pacientes tratados y no tratados se mantienen en el tiempo, aunque la magnitud de esta diferencia se amortigua con el tiempo dado que el tratamiento de base (radioterapia) tiene también un importante efecto sobre la función eréctil del paciente (tabla 4.26).

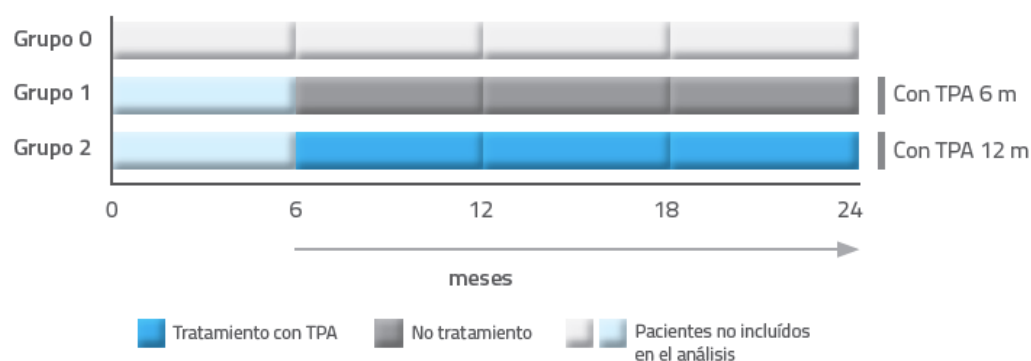
Tabla 4.26. Puntuación del cuestionario SHIM a lo largo del estudio en pacientes sin DE tratados con TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Tratado con TDA	N	Mediana [IQR]	Rango (mín-máx)	P
Momento basal	No	9	24 [23,5-24]	(22-24)	0,080
	Sí	30	22 [19-24]	(18-25)	
Mes 3	No	8	23 [18,5-24]	(8-24)	0,010
	Sí	28	13,5 [5-15]	(5-17)	
Mes 6	No	8	24 [16-24]	(7-25)	0,008
	Sí	28	5 [5-9]	(5-11)	
Mes 12*	No	7	21 [15-22]	(8-24)	0,009
	Sí	18	5 [5-7]	(5-11)	
Mes 18*	No	5	16 [13-20]	(7-24)	0,002
	Sí	13	5 [5-7]	(5-10)	
Mes 24*	No	6	14 [12-18]	(7-23)	0,007
	Sí	14	5 [5-7]	(5-9)	

*Estos meses excluyen los pacientes que han dejado de recibir tratamiento con TDA desde el mes 6.

Con el fin de analizar el efecto de la retirada del tratamiento se analizaron también los pacientes sin disfunción eréctil de los grupos 1 (tratados con TDA 6 meses) y 2 (tratados con TDA 24 meses). A partir del mes 6, los pacientes del Grupo 1 pasan a no recibir tratamiento.

Pacientes con función eréctil normal



Esta evaluación mostró que la retirada de la TDA da lugar a una mejoría de la función eréctil (aumento de la puntuación SHIM) llegando algunos pacientes incluso a la

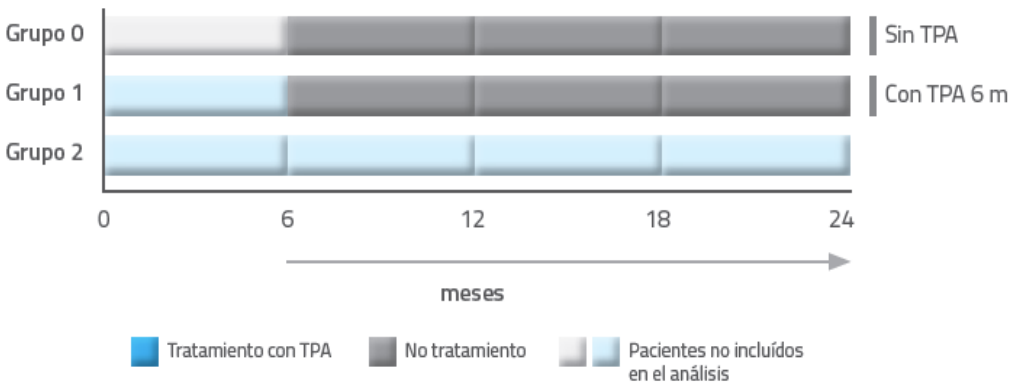
clasificación de “función eréctil normal” (puntuación > 17) en el mes 12. Sin embargo, en los meses posteriores se evidencia un nuevo deterioro de la función sexual en ambos grupos, quizás por el efecto de la radioterapia comentado anteriormente (tabla 4.27).

Tabla 4.27. Puntuación del cuestionario SHIM a lo largo del estudio en pacientes tratados con TDA durante 6 meses (Grupo 1) o 12 meses (Grupo 2).

	Tratado con TDA	N	Mediana [IQR]	Rango (mín-máx)	P
Mes 6	Grupo 1	10	5 [5-8]	(5-10)	0,110
	Grupo 2	18	5 [5-9]	(5-11)	
Mes 12	Grupo 1	12	17 [13-19]	(8-24)	0,009
	Grupo 2	18	5 [5-7]	(5-11)	
Mes 18	Grupo 1	10	16 [12-18]	(7-24)	0,002
	Grupo 2	13	5 [5-7]	(5-10)	
Mes 24	Grupo 1	9	13 [11-18]	(6-23)	0,007
	Grupo 2	14	5 [5-7]	(5-9)	

Con el fin de evaluar el efecto de la retirada del tratamiento con TDA respecto a los que nunca recibieron este tratamiento, se analizaron los grupos 0 (sin TDA) y 1 (con TDA 6 meses).

Pacientes con función eréctil normal



Esta evaluación mostró que la recuperación de la función sexual lograda tras la retirada del tratamiento alcanza el nivel de los que nunca recibieron TDA al cabo de 1 año de la

retirada. En cualquier caso, en ambos grupos se observa un deterioro de la función sexual por el efecto de la radioterapia comentado anteriormente (tabla 4.28).

Tabla 4.28. Puntuación del cuestionario SHIM a lo largo del estudio en pacientes tratados con TDA durante 6 meses (Grupo 1) o no (grupo 0).

	Tratado con TDA	N	Mediana [IQR]	Rango (mín-máx)	P
Mes 6	Grupo 0	8	24 [16-24]	(7-24)	0,008
	Grupo 1	10	5 [5-8]	(5-10)	
Mes 12	Grupo 0	7	21 [15-22]	(8-24)	0,032
	Grupo 1	12	17 [13-19]	(8-24)	
Mes 18	Grupo 0	5	16 [13-20]	(7-24)	0,090
	Grupo 1	10	16 [12-18]	(7-24)	
Mes 24	Grupo 0	6	14 [12-18]	(7-23)	0,083
	Grupo 1	9	13 [11-18]	(6-23)	

4.4.2. Evaluación sexual (II): el deseo sexual

Esta evaluación se llevó a cabo mediante el Test del Deseo Sexual Inhibido (ver apartado 3.7).

Evaluación inicial

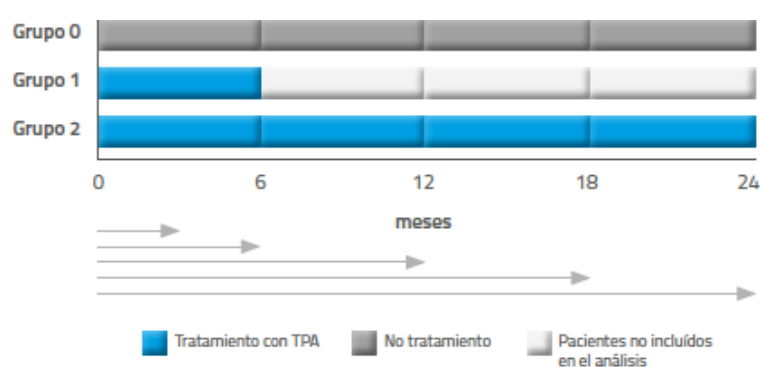
Al inicio del estudio no se observaron diferencias entre los 2 grupos (asignados a tratamiento con TDA [Grupos 1 y 2] frente a los no asignados a tratamiento [Grupo 0]) en la puntuación global: Mediana de 51 (IQR 44-78) en los pacientes asignados a tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2) vs. 52 (IQR40-72) en los pacientes no asignados a tratamiento, $p = 0,08$. Esta puntuación es baja, e indicativa de un deseo sexual no inhibido.

Dado que el deseo sexual puede verse afectado por una disfunción eréctil, se evaluó ésta en pacientes con una función eréctil normal (puntuación SHIM > 17). Esta evaluación

mostró puntuaciones elevadas en los 3 grupos: 31,4 (IQR 28-73) en el Grupo 0, 29,6 (IQR 26-75) en el Grupo 1 y 33,2 (IQR 26-75) en el Grupo 2 ($p = 0,16$).

Variación a lo largo del estudio

Con el fin de analizar el efecto del tratamiento con TDA sobre el deseo sexual se comparó la puntuación del test a lo largo del tiempo en el grupo tratado con TDA (Grupos 1 y 2) y no tratado (Grupo 0).



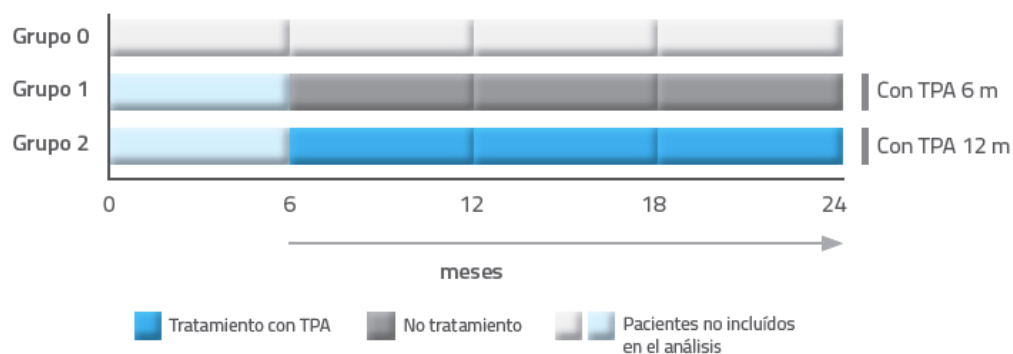
Esta evaluación mostró un efecto negativo de la TDA sobre el deseo sexual que ya es evidente en la primera visita de seguimiento (mes 3). La diferencia frente al grupo no tratado se mantiene a lo largo del tiempo. A lo largo del estudio se observa también una reducción leve pero significativa del deseo sexual en el grupo no tratado (puntuación de test = 67 [IQR 50-81] en el mes 24 vs. 52 [40-72] en el momento basal, $p = 0,046$) (tabla 4.29).

Tabla 4.29. Puntuación del Test de Inhibición Sexual a lo largo del estudio en pacientes tratados TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Tratado con TDA	N	Mediana [IQR]	Rango (mín-máx)	P
Momento basal	No	15	52 [40-72]	(39-91)	0,080
	Sí	74	51 [44-78]	(33-102)	
Mes 3	No	15	54 [41-75]	(32-92)	0,009
	Sí	71	89 [79-98]	(74-120)	
Mes 6	No	13	56 [49-84]	(39-100)	0,002
	Sí	68	108 [87-112]	(75-120)	
Mes 12*	No	14	64 [50-81]	(45-118)	<0,001
	Sí	45	111 [86-104]	(75-120)	
Mes 18*	No	12	68 [51-83]	(43-117)	0,002
	Sí	40	105 [82-112]	(76-122)	
Mes 24*	No	11	67 [50-81]	(44-103)	<0,001
	Sí	37	109 [85-115]	(75-125)	

*Estos meses excluyen los pacientes que han dejado de recibir tratamiento con TDA desde el mes 6.

Con el fin de analizar el efecto de la retirada del tratamiento se analizaron también los pacientes pertenecientes a los grupos 1 (tratados con TDA 6 meses) y 2 (tratados con TDA 24 meses). A partir del mes 6, los pacientes del Grupo 1 pasan a no recibir tratamiento.



Esta evaluación muestra que la retirada de la TDA da lugar a una mejoría del deseo sexual (aumento de la puntuación) progresiva significativa ($p = 0,047$). Las diferencias entre ambos grupos se mantienen a lo largo del tiempo (tabla 4.30).

Tabla 4.30. Puntuación del Test de Inhibición Sexual a lo largo del estudio en pacientes tratados con TDA durante 6 meses (Grupo 1) o 12 meses (Grupo 2).

	Tratado con TDA	N	Mediana [IQR]	Rango (mín-máx)	P
Mes 6	Grupo 1	22	102 [83-110]	(75-120)	0,31
	Grupo 2	46	109 [85-117]	(73-120)	
Mes 12	Grupo 1	21	77 [56-83]	(47-120)	0,022
	Grupo 2	45	110 [87-105]	(75-120)	
Mes 18	Grupo 1	18	71 [55-81]	(43-119)	0,021
	Grupo 2	40	107 [81-118]	(76-122)	
Mes 24	Grupo 1	14	71 [57-84]	(46-116)	0,034
	Grupo 2	37	110 [85-115]	(75-125)	

Con el fin de evaluar el efecto de la retirada del tratamiento con TDA respecto a los que nunca recibieron este tratamiento, se analizaron los grupos 0 (sin TDA) y 1 (con TDA 6 meses).



Esta evaluación mostró que pese a la recuperación lograda tras la retirada del tratamiento, al año y medio el deseo sexual aún no había alcanzado el nivel de los que nunca recibieron TDA (tabla 4.31).

Tabla 4.31. Puntuación del Test de Inhibición Sexual a lo largo del estudio en pacientes tratados con TDA durante 6 meses (Grupo 1) o no (grupo 0).

	Tratado con TDA	N	Mediana [IQR]	Rango (mín-máx)	P
Mes 6	Grupo 0	13	56 [49-84]	(39-100)	<0,001
	Grupo 1	22	102 [83-110]	(75-120)	
Mes 12	Grupo 0	14	64 [50-81]	(45-118)	0,052
	Grupo 1	21	77 [56-83]	(47-120)	
Mes 18	Grupo 0	12	68 [51-83]	(43-117)	0,07
	Grupo 1	18	71 [55-81]	(43-119)	
Mes 24	Grupo 0	11	67 [50-81]	(44-103)	0,08
	Grupo 1	14	71 [57-84]	(46-116)	

4.4.3. Evaluación de la sintomatología secundaria al déficit de testosterona

Esta evaluación se llevó a cabo mediante la escala *Ageing Male's Symptoms* (AMSS) (ver apartado 3.7).

Evaluación inicial

Al inicio del estudio se observó una diferencia significativa entre los 2 grupos (asignados a tratamiento con TDA [Grupos 1 y 2] frente a los no asignados a tratamiento [Grupo 0]) en la puntuación global: Media de 29,6 (IC 95% 27,1-32,1) en los pacientes asignados a tratamiento con TDA (Grupos 1 y 2) vs. 22,8 (IC 95% 17,2-28,5) en los pacientes no asignados a tratamiento, $p = 0,028$. Esta puntuación es indicativa de déficit de testosterona en el primer caso (> 26), con síntomas leves (puntuación 27-36), y de ausencia de déficit en el segundo (< 26).

Variación a lo largo del estudio

Con el fin de analizar el efecto del tratamiento con TDA sobre la sintomatología secundaria al déficit de testosterona se comparó la puntuación del test a lo largo del



tratado con TDA (Grupos 1 y 2) y no tratado (Grupo 0).

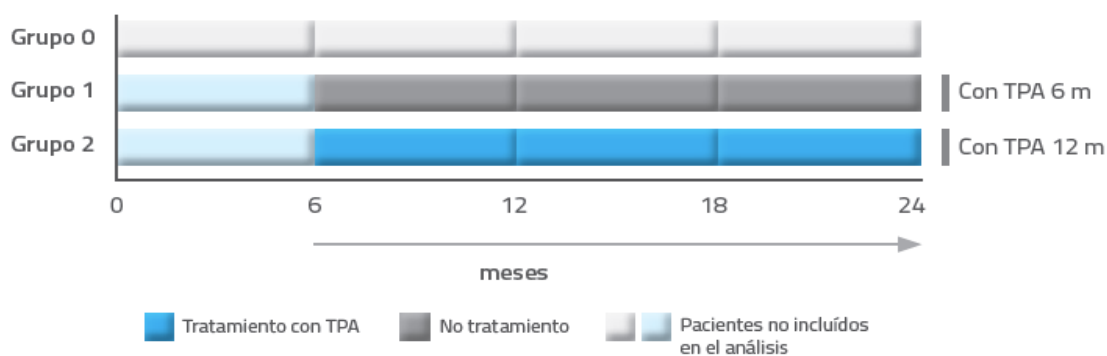
Esta evaluación mostró un efecto negativo de la TDA sobre la sintomatología secundaria al déficit de testosterona, de forma que a los 24 meses la sintomatología pasa de ser indicativa de sintomatología leve (27-36) a grave (50-85). En el grupo no tratado se observó también un aumento de la sintomatología, que aunque fue inferior al observado en el grupo que recibió TDA, fue significativa, que pasó de no presentar sintomatología a presentar sintomatología leve (22,8 en el momento basal vs. 28,1 en el mes 24, $p = 0,047$). Pese a ello, se mantuvo la diferencia significativa respecto al Grupo 0 durante todo el estudio (tabla 4.32) .

Tabla 4.32. Puntuación de la escala AMSS (puntuación global) a lo largo del estudio en pacientes tratados TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Tratado con TDA	N	Media [IC 95%]	P
Momento basal	No	15	22,8 [17,2-28,5]	0,028
	Sí	74	29,6 [27,1-32,1]	
Mes 3	No	15	20,8 [11,3-38,8]	<0,001
	Sí	71	42,1 [28,3-45,2]	
Mes 6	No	13	23,6 [12,7-36,4]	0,002
	Sí	68	42,3 [27,1-44,8]	
Mes 12*	No	14	25,6 [16,3-29,1]	<0,001
	Sí	49	46,8 [30,2-49,7]	
Mes 18*	No	13	26,5 [15,9-28,6]	<0,001
	Sí	46	51,2 [32,2-54,8]	
Mes 24*	No	14	28,1 [16,9-29,7]	<0,001
	Sí	40	50,1 [33,1-54,7]	

*Estos meses excluyen los pacientes que han dejado de recibir tratamiento con TDA desde el mes 6.

Con el fin de analizar el efecto de la retirada del tratamiento se analizaron también los pacientes pertenecientes a los grupos 1 (tratados con TDA 6 meses) y 2 (tratados con TDA 24 meses). A partir del mes 6, los pacientes del Grupo 1 pasan a no recibir tratamiento.

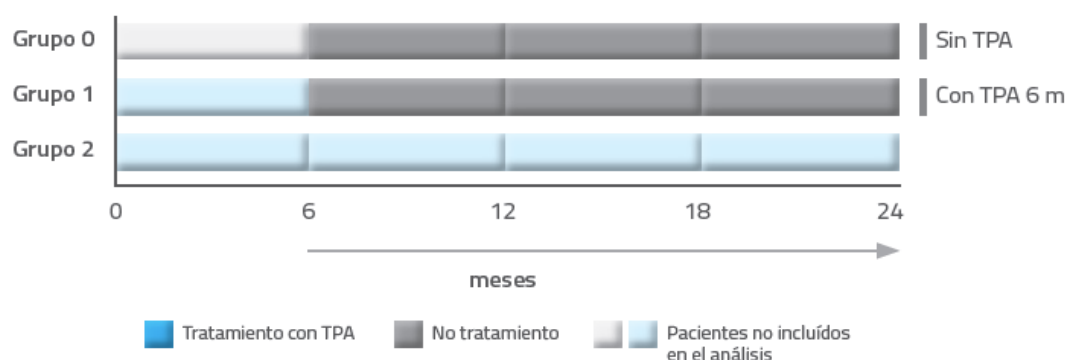


Esta evaluación mostró que la retirada de la TDA da lugar a una mejoría de la sintomatología secundaria al déficit de testosterona (disminución de la puntuación) progresiva hasta mantenerse en sintomatología leve (27-36) (tabla 4.33).

Tabla 4.33. Puntuación del test AMSS a lo largo del estudio en pacientes tratados con TDA durante 6 meses (Grupo 1) o 12 meses (Grupo 2).

	Tratado con TDA	N	Media [IC 95%]	P
Mes 6	Grupo 1	22	40,6 [28,7-47,3]	0,610
	Grupo 2	46	42,3 [30,4-48,1]	
Mes 12	Grupo 1	21	31,3 [25,4-39,8]	0,006
	Grupo 2	45	46,8 [30,2-49,7]	
Mes 18	Grupo 1	18	30,7 [24,9-39,7]	0,008
	Grupo 2	40	51,2 [32,2-54,8]	
Mes 24	Grupo 1	14	33,2 [25,6-37,8]	0,034
	Grupo 2	37	50,1 [33,1-54,7]	

Con el fin de evaluar el efecto de la retirada del tratamiento con TDA respecto a los que nunca recibieron este tratamiento, se analizaron los grupos 0 (sin TDA) y 1 (con TDA 6 meses).



Esta evaluación mostró que la disminución de la sintomatología lograda tras la retirada del tratamiento hace que los síntomas pasen de nuevo a ser clasificados como leves (27-

36) a los 6 meses de la retirada del tratamiento. A los 12 meses de la retirada del tratamiento las diferencias entre los 2 grupos (0 y 1) ya no son significativas (aunque cuasi-significativas) (tabla 4.34).

Tabla 4.34. Puntuación del test AMSS a lo largo del estudio en pacientes tratados con TDA durante 6 meses (Grupo 1) o no (Grupo 0).

	Tratado con TDA	N	Media [IC 95%]	P
Mes 6	Grupo 0	13	23,6 [12,7-36,4]	0,007
	Grupo 1	22	40,6 [28,7-47,3]	
Mes 12	Grupo 0	14	25,6 [16,3-29,1]	0,038
	Grupo 1	21	31,3 [25,4-39,8]	
Mes 18	Grupo 0	12	26,5 [15,9-28,6]	0,054
	Grupo 1	18	30,7 [24,9-39,7]	
Mes 24	Grupo 0	11	28,1 [16,9-29,7]	0,061
	Grupo 1	14	33,2 [25,6-37,8]	

4.4.4. Evaluación de parámetros metabólicos y anemia

Se analizaron la obesidad (IMC), la glucemia en ayunas y el hematocrito, dado que fueron los únicos parámetros que no mostraron diferencias significativas a nivel de prevalencia de comorbilidades (definidas como la toma de medicamentos para las mismas) al inicio del estudio entre el grupo no tratado (Grupo 0) y el grupo tratado (Grupos 1 y 2).

Evaluación inicial

Al inicio del estudio no se observaron diferencias entre los 2 grupos (grupo tratado vs. no tratado) en la media del IMC, en los valores séricos de glucemia en ayunas ni en el hematocrito (tabla 4.35).

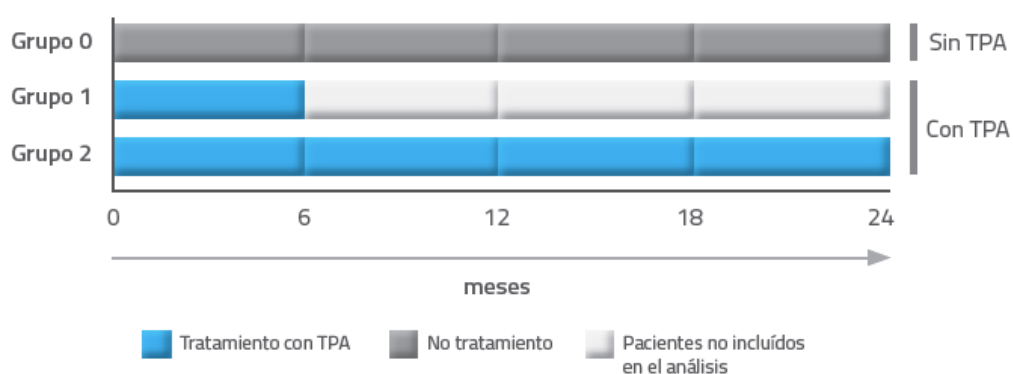
Variación a lo largo del estudio

Los parámetros metabólicos analizados se valoraron únicamente al final del estudio. En este momento sólo se observaron diferencias significativas en el valor del hematocrito, que se redujo en el grupo tratado con TDA (tabla 4.35).

Tabla 4.35. Valor de los parámetros metabólicos analizados al principio y final del estudio en pacientes tratados TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Mes	No tratado con TDA (Grupo 0)	Tratado con TDA (Grupos 1 y 2)	P
IMC (kg/m²), media (IC 95%)	0	27,3 (26,5-28,1)	29,2 (28,2-30,3)	0,370
	24	28,1 (27,2-29,1)	29,1 (28,3-30,2)	0,410
Glucosa (mg/dl), media (IC 95%)	0	106,2 (98,1-114,2)	104,55 (99,6-109,5)	0,670
	24	107,3 (99,3-116,4)	106,8 (97,9-114,3)	0,980
Hematocrito (%), media (IC 95%)	0	43,7 (39,7-47,3)	43,3 (42,1-44,4)	0,770
	24	44,2 (37,9-46,9)	38,4 (35,7-43,0)	0,004

Con el fin de analizar el efecto del tratamiento con TDA sobre el hematocrito se comparó la puntuación del test a lo largo del tiempo en el grupo tratado con TDA (Grupos 1 y 2) y no tratado (Grupo 0).



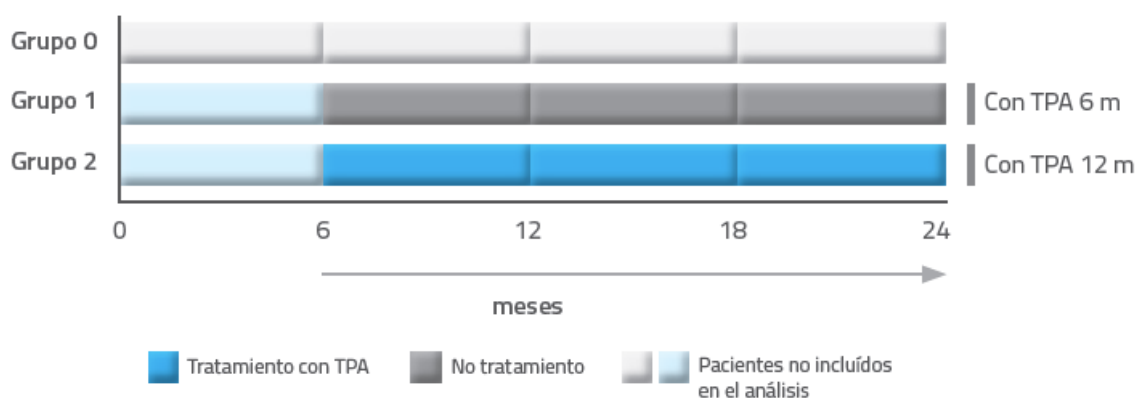
Esta evaluación mostró que la reducción del hematocrito ya fue evidente a partir de los 6 meses y se mantuvo hasta el final del estudio (tabla 4.36).

Tabla 4.36. Valoración del hematocrito a lo largo del estudio en pacientes tratados TDA (Grupos 1 y 2) o no (Grupo 0).

	Tratado con TDA	N	Media [IC 95%]	P
Momento basal	No	15	43,7 [39,7-47,3]	0,770
	Sí	74	43,3 [42,1-44,4]	
Mes 3	No	15	40,8 [37,8-46,1]	0,620
	Sí	71	40,4 [37,1-45,8]	
Mes 6	No	13	42,7 [39,3-48,2]	0,005
	Sí	68	39,3 [36,2-43,2]	
Mes 12*	No	14	44,0 [38,9-48,4]	0,008
	Sí	49	39,1 [35,8-44,4]	
Mes 18*	No	13	43,8 [37,9-47,2]	0,032
	Sí	46	40,1 [36,2-42,9]	
Mes 24*	No	14	44,2 [37,9-46,9]	0,041
	Sí	40	38,4 [35,7-43,0]	

*Estos meses excluyen los pacientes que han dejado de recibir tratamiento con TDA desde el mes 6.

Con el fin de analizar el efecto de la retirada del tratamiento se analizaron también los pacientes pertenecientes a los grupos 1 (tratados con TDA 6 meses) y 2 (tratados con TDA 24 meses). A partir del mes 6, los pacientes del Grupo 1 pasan a no recibir tratamiento.

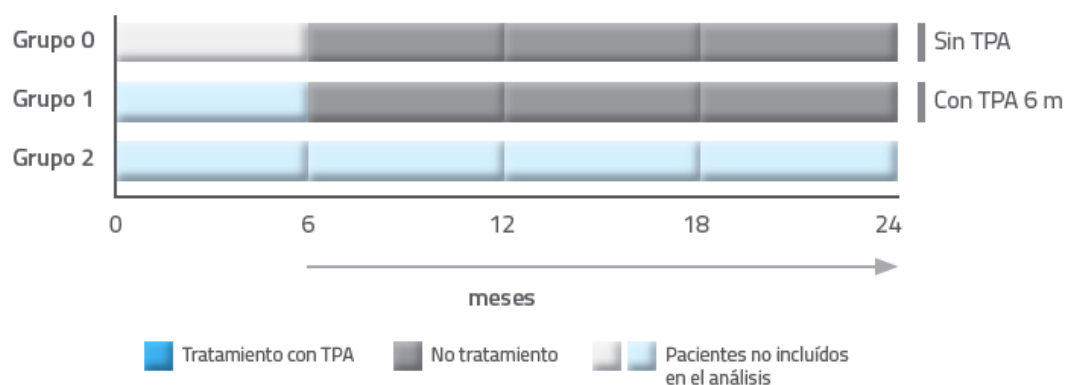


Esta evaluación mostró que la retirada de la TDA da lugar a un aumento del hematocrito progresivo tras 1 año de retirarse el tratamiento (tabla 4.37).

Tabla 4.37. Valoración del hematocrito a lo largo del estudio en pacientes tratados con TDA durante 6 meses (Grupo 1) o 12 meses (Grupo 2).

	Tratado con TDA	N	Media [IC 95%]	P
Mes 6	Grupo 1	22	39,1 [35,9-42,9]	0,170
	Grupo 2	46	39,5 [36,8-43,2]	
Mes 12	Grupo 1	21	40,9 [37,8-46,4]	0,070
	Grupo 2	49	39,1 [35,8-44,4]	
Mes 18	Grupo 1	18	42,1 [36,9-44,9]	0,048
	Grupo 2	46	40,1 [36,2-42,9]	
Mes 24	Grupo 1	14	42,5 [37,3-45,0]	0,037
	Grupo 2	40	38,4 [35,7-43,0]	

Con el fin de evaluar el efecto de la retirada del tratamiento con TDA respecto a los que nunca recibieron este tratamiento, se analizaron los grupos 0 (sin TDA) y 1 (con TDA 6 meses).



Esta evaluación mostró que la retirada de la TDA da lugar a un aumento del hematocrito progresivo hasta igualarse al del Grupo 0 tras 1 año de retirarse el tratamiento (tabla 4.38).

Tabla 4.38. Valoración del hematocrito a lo largo del estudio en pacientes tratados con TDA durante 6 meses (Grupo 1) o no (Grupo 0).

	Tratado con TDA	N	Media [IC 95%]	P
Mes 6	Grupo 0	13	42,7 [39,3-48,2]	0,008
	Grupo 1	22	39,1 [35,9-42,9]	
Mes 12	Grupo 0	14	44,0 [38,9-48,4]	0,047
	Grupo 1	21	40,9 [37,8-46,4]	
Mes 18	Grupo 0	12	43,8 [37,9-47,2]	0,120
	Grupo 1	18	42,1 [36,9-44,9]	
Mes 24	Grupo 0	11	44,2 [37,9-46,9]	0,230
	Grupo 1	14	42,5 [37,3-45,0]	

5. Discusión

El papel capital de la TDA en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico y de enfermedad avanzada es bien conocido, siendo la modalidad terapéutica más extendida (6). La TDA ocupa cada vez más un lugar más importante en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata en estadios tempranos de la enfermedad, ya sea como tratamiento primario o como adyuvante con tratamientos con intención curativa como la radioterapia (7, 49). Esta nueva tendencia no sólo tiene un importante impacto socioeconómico, se asocia igualmente a diversos efectos adversos, algunos de los cuales son bien conocidos como son los síntomas vasomotores, las alteraciones metabólicas y óseas o de la función sexual o la calidad de vida general (ver Introducción), mientras que otros han sido menos explorados. Recientemente está aumentando el interés por el posible papel deletéreo de la TDA sobre la esfera cognitiva y anímica, así como seguir profundizando en el impacto que ésta tiene sobre la calidad de vida de nuestros pacientes. La evidencia científica existente es escasa y los resultados difíciles de interpretar debido a diversas limitaciones metodológicas que se discuten a continuación. En el escenario clínico en el que nos hayamos surge además una nueva peculiaridad, los pacientes con cáncer de próstata suelen ser añosos (la media de edad al diagnóstico es de 68 años) y con comorbilidades asociadas. Ambos hechos pueden enmascarar los efectos deletéreos de la TDA por confundirse con los propios del envejecimiento. Por este motivo hemos querido seleccionar una población que, en términos generales, sea homogénea, no añosa (todos ellos con esperanza de vida superior a 10 años) y con poca comorbilidad. De este modo intentamos depurar los efectos del devenir del tiempo y las comorbilidades. Creemos que es muy importante conocer estos efectos y saber cómo prevenirlos.

El presente estudio aporta evidencia a largo plazo acerca del efecto sobre la esfera cognitiva y anímica, así como sobre la calidad de vida potencialmente asociado al tratamiento con TDA en una cohorte de pacientes consecutivos en los que se había diagnosticado cáncer de próstata y en los que se tomó la decisión de tratar con radioterapia externa con intención curativa como primera opción de tratamiento y, en función del riesgo, con TDA como tratamiento adyuvante. Se analizan igualmente otros efectos deletéreos que, aunque más conocidos, pueden afectar a la calidad de vida. Se trata del efecto sobre la función sexual y parámetros metabólicos, así como la sintomatología asociada al déficit de testosterona.

Aunque inicialmente se pretendió reclutar a una población de pacientes relativamente jóvenes, dado que la mayoría de los estudios realizados son sobre varones añosos, la alta edad de diagnóstico de este tipo de cáncer, y la posibilidad de reclutar pacientes en un tiempo determinado, resultó en una media de edad relativamente alta (68 años), similar a la de los estudios anteriores. Se refleja así la población de varones con cáncer de próstata más prevalente en nuestro medio. En cualquier caso, el hecho de haber incorporado como criterio de selección presentar un ECOG ≤ 1 , lo que indica que el paciente presenta un estado funcional y de calidad de vida relativamente bueno, permite que el efecto de la TDA pueda diferenciarse de otros de base derivados de la presencia de comorbilidades. Este aspecto no ha sido tenido en cuenta en muchos de los estudios realizados.

En este estudio se han usado diferentes abordajes para el análisis de estos efectos adversos que pueden contribuir a un mejor entendimiento de los mismos y, por otro, a plantear estrategias con el fin de prevenirlos. En primer lugar, dado que en nuestra cohorte de pacientes los posibles efectos de la TDA se unirán a los de la radioterapia

externa, se incluyó un grupo control que sólo recibió este último tratamiento. Por otro lado, dado que varios estudios indican que la magnitud de los efectos adversos asociados a la TDA puede controlarse mediante duraciones más cortas de tratamiento que, por otro lado, podrían afectar a la evolución del tumor, se ha analizado el efecto de la duración del tratamiento (6 meses vs. 24 meses). En tercer lugar, en los casos en los que se ha detectado un efecto, se ha analizado igualmente la reversibilidad del mismo una vez retirado el tratamiento con TDA. Se analiza igualmente la conveniencia de uso de diferentes herramientas para valorar estos efectos adversos, dado que se han elegido aquéllas validadas más accesibles en la práctica clínica con el fin de representar la realidad asistencial de nuestro país.

Es necesario tener en cuenta que los pacientes participantes fueron aquéllos que accedieron a acudir a todas las visitas de seguimiento, con la duración que tendrían éstas, y siguiendo un protocolo estricto de seguimiento en la Unidad creada exclusivamente para el presente estudio. Este aspecto dificultó en gran medida el reclutamiento de pacientes que, pese a llegar a las necesidades establecidas no fue alto. Por el contrario, resultó en una pérdida de pacientes muy baja.

Se discuten a continuación los resultados observados. En cada caso, se presenta el conocimiento sobre el efecto adverso para luego pasar a interpretar el resultado y comentarlo.

Disfunción cognitiva

Background

Como se comentó anteriormente, la evidencia existente acerca del efecto de la TDA es inconsistente: mientras que algunos estudios han encontrado una relación entre el uso de esta terapia y el deterioro cognitivo (81-83) otros muestran efectos variables, que incluyen incluso mejoras en diferentes dominios (84-86). En este aspecto, es importante tener en cuenta que la edad avanzada, el efecto de la enfermedad y las comorbilidades pueden contribuir de por sí al deterioro cognitivo. Pese a la inconsistencia de resultados, varios estudios apoyan el efecto deletéreo de la TDA sobre la función cognitiva, un aspecto que hoy en día es cada vez más aceptado.

Quizás el estudio que aporte más información es el llevado a cabo por Green et al. (81) en 82 pacientes con cáncer de próstata avanzado que fueron asignados a tratamiento con un agonista de la LHRH, a acetato de ciproterona o a observación. Comparado con el momento basal, a los 6 meses de seguimiento ninguno de los pacientes asignados a observación sufrió un deterioro en ninguna de las variables analizadas mientras que 24 de los 50 pacientes asignados a tratamiento activo presentó un descenso significativo en uno o más tests cognitivos. Los autores concluyeron que la supresión androgénica farmacológica podría estar asociada a un deterioro de la memoria, de la atención y de las funciones ejecutivas. La principal limitación de este estudio fue el reducido número de pacientes. Un segundo estudio llevado a cabo por el mismo autor en el que se compararon estos pacientes con 20 sujetos sanos, ni éstos ni los sometidos a observación experimentaron el deterioro cognitivo observado en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, es de destacar que hubo diferencias en cuanto al nivel educativo, siendo éste superior en pacientes sanos (82). Un estudio prospectivo a mayor escala llevado a cabo

recientemente por Alibhai et al. (131) en 241 varones con una media de edad de 68,9 años (rango 50 – 87 años) divididos en 3 grupos, 2 de los cuales con cáncer de próstata no metastático que recibieron TDA o no, y un tercero sin cáncer de próstata, tras ajustar por la edad y nivel educativo no encontró una relación entre el uso de TDA y un deterioro de la atención / la velocidad de procesamiento, la fluidez verbal, la memoria visual o la flexibilidad cognitiva a los 6 ó 12 meses. Por el contrario, se observaron diferencias en la memoria inmediata, la memoria de trabajo y la habilidad visoespacial a los 12 meses. Sin embargo estas diferencias no pudieron demostrarse mediante otras aproximaciones analíticas.

Otro estudio como el llevado a cabo por Cherrier et al. (84) entre 19 pacientes con cáncer de próstata no metastático de 52 – 76 años que recibieron TDA intermitente con leuprolide y flutamida durante 9 meses y 15 pacientes sanos (control) no mostró diferencias a los 9 ó 12 meses en áreas como la memoria verbal o espacial, las funciones ejecutivas o el lenguaje. Sí se observó un deterioro en la medida de la rotación espacial, y una mejora de la memoria verbal, probablemente debida a la práctica durante el tiempo del estudio. Un análisis de la fiabilidad del cambio mostró que cerca de la mitad de los pacientes tratados experimentaron un deterioro clínicamente significativo en 7 de 8 tareas, pero se desconoce el alcance de este deterioro, que es posible que ocurriese también en el grupo control.

Un estudio piloto posterior llevado a cabo por Jenkins et al. (83) en 32 pacientes con cáncer de próstata localizado que fueron tratados con análogos de la LHRH durante 3 – 5 meses que antes de ser sometidos a radioterapia y 18 sujetos sanos (control) con una media de edad de $67,5 \pm 4,7$ años y $65,4 \pm 5,3$ años respectivamente y nivel educativo similar, mostró también un deterioro cognitivo (en al menos una tarea cognitiva) en el

47% de los pacientes que recibieron TDA frente al 17% en los sujetos sanos (OR 4,412, $p = 0,033$) a los 3 meses de iniciar el tratamiento. Las áreas más afectadas fueron las de la memoria y la capacidad espaciales. Sin embargo, la valuación a los 9 meses tras la finalización del tratamiento no mostró diferencias entre ambos grupos.

El efecto selectivo de la TDA sobre diferentes áreas cognitivas ha sido puesto también de manifiesto en un estudio llevado a cabo por Salminen et al. (85) llevado a cabo entre 25 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado sometidos a radioterapia tratados con TDA durante 12 meses. En este estudio, no sólo no se evidenció un deterioro en las diversas áreas cognitivas exploradas, se observó incluso una mejora en la memoria episódica y semántica. Sin embargo, la ausencia de un grupo control supone una importante limitación para la interpretación de estos resultados. Una publicación posterior ha confirmado la mejora de la memoria episódica e informado de deterioro en áreas cognitivas como la velocidad vasomotora, la velocidad de reconocimiento de letras, el tiempo de reacción en tareas que requerían memoria de trabajo o de atención mantenida (86).

Resultados observados e interpretación

Los resultados de nuestro estudio en pacientes con buen estado de salud indican que aparentemente el tratamiento con TDA hasta 24 meses no tiene un efecto deletéreo en la función cognitiva al valorarla mediante el test el MEC-35, manteniéndose ésta similar a la del grupo no tratado. Durante el estudio no se documentó deterioro cognitivo en ninguno de los pacientes. Ninguna de las 5 áreas cognitivas analizadas (orientación, fijación, concentración y cálculo, memoria y lenguaje / construcción) se vio afectada por el tratamiento. Sin embargo, son de destacar algunas variaciones observadas:

- La primera, en la memoria de fijación donde, partiendo de una puntuación máxima en los grupos tratado (Grupos 1 y 2) y no tratado (Grupo 0), se evidenció en el mes 6 un descenso significativo de 1,5 puntos en el grupo no tratado, que se recuperó en la siguiente observación. Se desconoce el motivo de este aparente deterioro que, en cualquier caso, no parece tener relevancia clínica.
- La segunda, en el área de lenguaje / construcción, donde se observó una mejoría en el grupo no tratado desde el mes 3 hasta el final del estudio, donde se igualó a la del grupo tratado con TDA (puntuación máxima). Es de destacar que éste fue la única área que en la que el grupo no tratado obtuvo una puntuación inferior en el momento basal, aunque la diferencia fue cuasi-significativa ($p < 0,1$).

A la hora de interpretar estos resultados, que apuntarían hacia la ausencia de efecto de la TDA sobre la función cognitiva, es necesario tener en cuenta aspectos importantes derivados de los estudios anteriormente comentados:

- La diferencia en los tests usados entre los diferentes estudios, pudiéndose usar diferentes tests para el mismo dominio, o tests inadecuados para valorarlos, lo que hace difícil su comparación.
- Las diferencias en las poblaciones analizadas en las que, además de la edad, el estadio de la enfermedad y la presencia de comorbilidades, tienen un importante impacto el nivel educativo.
- La ausencia en algunos de ellos de un grupo control.

El test usado en nuestro caso, el MEC-35, ha sido elegido por ser el más utilizado de forma rutinaria en la práctica clínica diaria. Este test ha demostrado tener una

sensibilidad y especificidad del 84,6% y 82% respectivamente en pacientes médicos, y del 82% y el 95% en pacientes geriátricos. Sin embargo, en nuestro estudio ha resultado no tener la suficiente sensibilidad como para detectar posibles cambios cognitivos a lo largo del tiempo. Ninguno de los participantes presentó un deterioro cognitivo al inicio del estudio, probablemente por tratarse de una población con un relativo buen estado de salud. Es probable que también por este motivo el test careciera de sensibilidad suficiente como para detectar cambios. Aunque los grupos estuvieron balanceados en lo que se refiere a la edad y la presencia de comorbilidades, se desconoce el efecto que hayan podido tener las posibles diferencias en el nivel educativo entre los grupos, ya que no se analizaron.

La gravedad de la enfermedad no pareció tener efecto sobre la función cognitiva (al menos según el test usado) dada la similitud de la puntuación en los 3 grupos en el momento basal. Es posible que las mejoras observadas en el área del lenguaje / construcción reflejen un periodo de aprendizaje.

En resumen, pese a no haberse podido detectar posibles efectos cognitivos en nuestra serie, la evidencia disponible apunta hacia la importancia de tener en cuenta la posibilidad de que algunos pacientes puedan sufrir un deterioro cognitivo que afecte de forma especial a algún área concreta de ésta. Este riesgo ha de ser tenido en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento. Es necesario el uso de herramientas que permitan detectar cambios del estado cognitivo en estos pacientes. Un estudio reciente, llevado a cabo en 58 pacientes con cáncer asintomático o no metastático que fueron tratados con TDA ha identificado una variante genética (rs1047776) relacionada con un riesgo hasta 14 veces superior de sufrir deterioro cognitivo asociado al tratamiento con TDA(132), lo

que podría contribuir a la identificación de pacientes que podrían tener mayor provecho de esta terapia.

Los efectos cognitivos parecen ser reversibles tras la finalización del tratamiento, aunque en ocasiones al cabo de un año sólo revierten parcialmente (133). La reversibilidad de los efectos cognitivos no se analizó en nuestro estudio al no detectarse cambios asociados al tratamiento en este parámetro.

Estado anímico

Background

Como se comentó anteriormente, un nivel subóptimo de testosterona en plasma se ha relacionado con la presencia de depresión en varones añosos (98-100), aunque no todos los estudios han conseguido evidenciarlo (101). Los estudios acerca de la relación entre la TDA y la depresión en pacientes con cáncer de próstata son limitados. Tras un *case report* que sugirió la existencia de una relación entre el tratamiento con TDA y el desarrollo de depresión(134), otros estudios analizaron esta relación obteniendo resultados contradictorios: aunque algunos de ellos encontraron una relación (77, 93, 102, 135), otros no (86, 95, 136, 137). Aunque la relación entre ambos es difícil de demostrar porque la depresión puede ser secundaria al diagnóstico del cáncer y al inicio de los síntomas relevantes (103), las discrepancias entre estos resultados puede deberse también a limitaciones metodológicas de estos estudios como la ausencia de un grupo de control, un tamaño pequeño de las poblaciones analizadas o el diseño transversal o retrospectivo (138). No todos estos estudios analizaron los cambios anímicos como variable primaria.

En un estudio llevado a cabo por Hervouet et al. (139) entre 28 varones con cáncer de próstata tratados con radioterapia y TDA y 32 sólo con radioterapia a los que se siguió durante 16 meses no se observó un incremento de la depresión en ninguno de los grupos al valorarla mediante la escala “Hospital, ansiedad y depresión” (HAD) y el inventario de depresión de Beck-II (BDI-II). Los autores consideran que esta ausencia de diferencia puede deberse a la falta de potencia estadística originada por el pequeño tamaño de la muestra. Tampoco incluyó un grupo control de pacientes sanos. Esto es importante ya que los pacientes con cáncer de próstata muestran un cierto grado de depresión, especialmente cuando éste es de reciente diagnóstico. Otro estudio llevado a cabo por Timilshina et al. (140) entre varones con cáncer de próstata tratados con ADT ($n = 85$) y no tratados ($n = 86$) y que incluyó un grupo control de varones sanos ($n = 86$) que fueron seguidos durante 12 meses mostró también que el inicio del tratamiento con TDA no se asoció con un empeoramiento de los síntomas depresivos al ser evaluados mediante la Escala de Depresión Geriátrica (GDS). Sin embargo, la extracción de conclusiones se ve limitada por haberse excluido del análisis los pacientes con depresión y/o aquéllos tratados con antidepresivos. Por el contrario, en un estudio reciente llevado a cabo por Saini et al. (103) en 103 pacientes con cáncer de próstata que habían recibido tratamiento loco-regional (radiación o prostatectomía radical), el 47,6% de los cuales en tratamiento con TDA y el 52,4% no, los pacientes tratados con TDA mostraron un mayor nivel de depresión ($p = 0,002$) al ser evaluada mediante la escala HAD, y una peor percepción de su imagen corporal ($p = 0,001$) (103). Pese a que los pacientes que recibieron TDA eran mayores (73,0 [54 – 90] vs. 70,0 [56 – 85], $p = 0,02$), presentaban una enfermedad más avanzada y fueron derivados con más frecuencia a recibir radiación, en análisis multivariado el tratamiento con TDA se asoció significativamente a la presencia de depresión tras ajustar por la edad, el estadio de la enfermedad, la puntuación Gleason y variables demográficas y sociales ($p =$

0,001). Esta relación independiente con la TDA demostró que la depresión no era una causa indirecta de la fatiga, el deterioro físico o los cambios en la imagen corporal asociados a la TDA (67, 104). La depresión mostró una fuerte correlación inversa con la calidad de vida ($p < 0,01$).

Resultados observados e interpretación

En nuestro estudio no se observó una asociación entre el tratamiento con TDA y la aparición de depresión al analizarla mediante el cuestionario de Beck, incluso a los 24 meses de tratamiento. Ninguno de los pacientes presentó depresión al inicio del estudio según este test. Aunque no se observó una evolución intragrupo significativa en el desarrollo de depresión, en el grupo no tratado, aunque comenzó con una puntuación del test superior, se observó una reducción de la puntuación de este cuestionario, lo que es indicativo de una mejoría del estado anímico. La ausencia de significación de esta mejoría puede ser debido a la falta de potencia estadística. Por el contrario, el grupo que recibió tratamiento la puntuación se mantuvo relativamente constante. El análisis de los tres grupos por separado evidenció un ligero descenso de la puntuación en los tres grupos (mejora del estado anímico), sin lograr establecer diferencias significativas entre ellos.

En la interpretación de estos resultados es importante tener en cuenta que este test, seleccionado por ser el más utilizado en la práctica clínica, no es suficiente para realizar un diagnóstico de la depresión. Probablemente no tenga la sensibilidad suficiente como para detectar variaciones en el estado de ánimo y discriminarlas de la padecida por la misma enfermedad, como se observó en el estudio de Hervouet et al. (139) comentado anteriormente. El ligero aumento de la puntuación observado en los tres casos puede

reflejar una mejoría del estado de ánimo tras el momento del diagnóstico. Esta mejoría podría enmascarar los efectos deletéreos del tratamiento. De hecho, la mejoría del estado anímico fue superior en el grupo no tratado, aunque el pequeño tamaño de las poblaciones (especialmente en el grupo no tratado, $n = 15$) puede haber influido en la falta de potencia estadística para detectar tales diferencias.

En resumen, pese a no haberse podido detectar posibles efectos anímicos en nuestra serie, la evidencia disponible apunta hacia la importancia de tener en cuenta la posibilidad de que algunos pacientes pueda afectarse el estado anímico, especialmente en los primeros momentos del tratamiento, cuando aún son recientes el diagnóstico y comienzan a parecer los síntomas. Es necesario el uso de herramientas que permitan detectar cambios del estado anímico en estos pacientes. En el estado anímico afectará sin duda también la aparición de efectos adversos de la TDA, por lo que el paciente ha de estar adecuadamente informado de su posible aparición, y han de tomarse las medidas adecuadas para mitigarlos.

Es posible que la retirada del tratamiento y de la reversión de algunos de los efectos adversos (ej. los sexuales) tengan un efecto positivo sobre el estado anímico del paciente. En nuestro caso no pudo analizarse al no haberse observado un efecto asociado al tratamiento.

Los aspectos relacionados con el estado anímico se analizan también en el cuestionario SF-12 de calidad de vida. El rol emocional (grado en que los problemas emocionales interfieren en el trabajo o en las actividades cotidianas) y la salud mental (sentimiento de tranquilidad, desánimo o tristeza) se mostraron afectados en ambos grupos antes de

iniciar el tratamiento. Estos aspectos, que también servirían para evaluar el estado anímico del paciente, se comentan en el apartado correspondiente.

Calidad de vida

Background

Se trata uno de los parámetros mas estudiados por su relación con diferentes aspectos de la vida del paciente que se ven afectados por la TDA. Entre los estudios transversales destaca el estudio llevado a cabo por Potosky et al. (97), el primer estudio de base poblacional que analizó la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con cáncer de próstata localizado de reciente diagnóstico que no recibían tratamiento local (más de 1/3 de los cuales en tratamiento con TDA, la mayoría con análogos de la LHRH). Este estudio fue llevado a cabo en los EE.UU. en pacientes diagnosticados entre 1994 y 1995 que fueron seguidos durante 1 año. La calidad de vida relacionada con la salud se valoró mediante un cuestionario que incluyó 1 ítem global sobre salud general y 5 dominios del *Medical Outcomes Studyshort form 36* (MOS SF-36) (dolor corporal, depresión / ansiedad, vitalidad, limitaciones de rol debido a la salud física o debido a la salud emocional). Con respecto a los pacientes que no recibieron TDA, los que sí lo hicieron (n = 246) presentaron una tendencia de presentar mayor discomfort y limitaciones de la actividad diaria causadas por el cáncer de próstata o el tratamiento, una función física general y una vitalidad mermadas y un estado de salud general auto-percibido algo peor tras ajustar por la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y las características sociodemográficas. Sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas, lo que se cree que puede ser debido a que los efectos sistémicos de la TDA en pacientes con cáncer de próstata localizado pueda ser inferior al de pacientes con cáncer metastático, aunque los autores no excluyeron la posibilidad de que el tamaño de la muestra no fuera adecuado o que el instrumento

usado no fuera lo suficientemente sensible. Al contrario que en nuestro estudio, se carecía de valoraciones iniciales que permitieran hacer una comparación con éstas.

Los resultados de otros estudios trasversales sugieren que, con respecto a otras modalidades de tratamiento incluida la observación, el tratamiento con TDA se asocia a una calidad de vida global peor, al deterioro de la función física, a una pérdida de energía / aumento de la fatiga, al deterioro de la función sexual, y otros efectos adversos que afectan de forma importante a la calidad de vida del paciente (49, 141-144). Algunos de estos estudios han observado un deterioro de la función social (142), del bienestar emocional o de la salud mental (142, 144), y un incremento del dolor corporal o del discomfort físico (97, 142) asociado al tratamiento con TDA. Sin embargo, al igual que en el estudio de Potosky et al. la interpretación de los resultados de estos estudios se ve limitada por la ausencia de información en el momento basal y por aportar datos sólo en un momento temporal (49).

Varios estudios longitudinales han analizado también el impacto sobre la calidad de vida. Lubeck et al. (145) comparó la calidad de vida de 179 varones que recibieron tratamiento primario con TDA con la de aquéllos tratados con prostatectomía radical, radioterapia u observación. Sin embargo, este estudio carecía de valoración antes del tratamiento con la que comparar los resultados obtenidos al poco de iniciar éste. Una extensión del estudio hasta lograr 368 varones en tratamiento con TDA, 67 de los cuales con datos acerca de la calidad de vida antes de iniciar el tratamiento, y 105 en observación mostró que en comparación con estos últimos, los varones tratados con TDA mostraron un ligero deterioro de la función física, el rol físico, el bienestar emocional, el dolor, la función social y la energía. Estos pacientes mostraban una función urinaria y sexual peor. Estos fueron precisamente los dominios que empeoraron

a lo largo del tratamiento, de forma que al año de iniciar éste todos los dominios de calidad de vida se mantenían estables menos éstos. A los 2 años se observó una mejora en todos los dominios de calidad de vida generales, con puntuaciones superiores a las basales. Entre los pacientes de los que se disponía de información acerca de la calidad de vida antes de iniciar el tratamiento, sólo fue evidente el deterioro de la función sexual, aunque también se percibieron ligeros cambios en la función física, el rol físico y la función urinaria. Es de resaltar que también se observó un deterioro de algunos dominios de calidad de vida en los pacientes sometidos únicamente a observación, como la función física, los roles físico, emocional y social, el dolor, la energía y la salud general (146).

Por otro lado, un estudio llevado a cabo por Herr et al. (147) en 79 pacientes que comenzaban tratamiento con TDA para el tratamiento de cáncer de próstata localmente avanzado o tras recaída bioquímica tras terapia radical, observó también un empeoramiento de la función física, un incremento de la fatiga y un deterioro de la función sexual al año de tratamiento, en comparación con pacientes que no habían recibido tratamiento ($n = 29$) o que habían recibido tratamiento local ($n = 36$). La función sexual fue también el único dominio significativamente afectado a los 6 meses de iniciar el tratamiento en el estudio llevado a cabo por Green et al. (148) entre 65 varones con cáncer de próstata no localizado, de media de edad de 73 años, y 16 controles. También lo fue en un estudio posterior en el que se evaluaron distintas TDA frente a la monitorización cercana en 82 varones con cáncer de próstata (82). En el estudio llevado a cabo por van Andel y Kurth (149) en pacientes con cáncer de próstata asintomático, mostraron, al cabo de 1 año de iniciar el tratamiento con TDA, una peor función sexual, emocional y física, respecto a aquéllos en los que se decidió posponer el inicio del tratamiento con TDA, viéndose afectada la calidad de vida global.

En conjunto, estos estudios han evidenciado un impacto de la TDA sobre la calidad de vida, que parece ser más aparente en dos áreas principales. Por un lado, los dominios de la calidad de vida relativos a la función física y a la vitalidad / energía / fatiga son uno de los más afectados. La afectación aparece a los 3 – 12 meses de iniciar el tratamiento, pero pueden reducirse a los 2 años de tratamiento. Por otro lado, destacan los relativos a la función sexual y los relacionados con síntomas relativos a la función endocrina (sofocos, sensibilidad en el pecho, etc.). Otros efectos sobre dominios relativos a la función emocional, social o cognitiva son inconsistentes o mínimos, aunque la calidad de vida, valorada de forma global se ve afectada en mayor o menor grado durante el primer año de tratamiento.

Un estudio reciente, el estudio más amplio que ha examinado los efectos de la TDA sobre parámetros de salud (función física y calidad de vida) de forma prospectiva y longitudinal, ha demostrado el efecto deletéreo de la TDA sobre la función física y cómo ésta impacta a la calidad de vida. En este estudio se analizó objetivamente la evolución de la función física y subjetivamente la calidad de vida (versión reducida del SF-36). Las evaluaciones se llevaron a cabo tanto en el momento basal como a los 3, 6 y 12 meses tras el inicio de la TDA. Los grupos a estudio fueron 87 pacientes con cáncer de próstata no metastático (media de Gleason 7), pacientes similares que no recibieron TDA y varones sanos (grupos control). Los resultados de este estudio revelaron un deterioro significativo de la función física (objetiva y autoreportada en los dominios correspondientes al componente físico del SF-36) asociada al tratamiento con TDA, evidente desde los 3 meses de iniciar el tratamiento. En lo que se refiere al componente mental del cuestionario, aunque la puntuación fue inferior en el grupo TDA al inicio del estudio, las puntuaciones de los 3 grupos se mantuvieron estables a lo largo de todo el

estudio ($p > 0,2$). Entre los dominios del cuestionario, sólo el correspondiente a la salud general puntuó inferior en el grupo TDA en el momento basal ($p < 0,001$). A lo largo del estudio se observó una reducción con respecto a los dos grupos control en los dominios relativos a la función física ($p = 0,003$) y rol físico ($p = 0,020$), el dolor corporal ($p = 0,001$) y la vitalidad ($p = 0,006$). El deterioro de estos dominios se notaron por lo general a los 3 meses de tratamiento, permaneciendo estables o reduciéndose levemente posteriormente. La puntuación del rol emocional se redujo más en el grupo TDA, pero sólo a los 6 y 12 meses ($p = 0,042$). No se observaron diferencias en el efecto de la TDA en función de la edad. Únicamente se observaron reducciones estadísticamente significativas en varones de ≥ 75 años (62).

Resultados observados e interpretación

La evaluación de la calidad de vida basal mediante el cuestionario SF-12 muestra que antes de iniciar el tratamiento ambos grupos (grupo tratado y grupo no tratado) ya mostraban una afectación de ésta, siendo los dominios más afectados la función física y la vitalidad y, en menor medida, el rol emocional, la salud mental y la función social.

La evolución de estos dominios a lo largo del estudio mostró que a los 3 meses de tratamiento la función física y los roles físico y emocional mostraron un deterioro aparentemente asociado al tratamiento. El deterioro de la función física asociada al tratamiento fue evidente hasta los 6 meses. Con el paso del tiempo dejaron de observarse diferencias entre ambos grupos en lo que se refiere a los dominios del cuestionario. Sin embargo, el índice de salud física continuó mostrando diferencias entre ambos grupos, lo que apoya un deterioro asociado al tratamiento.

La evaluación intragrupo ha permitido profundizar más en este efecto observado en relación con la TDA. Mientras que en el grupo no tratado no se observó el deterioro de ningún dominio a los 3 meses, en el grupo tratado se observó un deterioro del rol emocional que explicaría las diferencias observadas entre el grupo tratado y no tratado en este periodo de tiempo. Se observó también un deterioro de la salud mental que no se observó en el análisis entre ambos grupos, lo que puede explicarse por el deterioro observado en este dominio, aunque no significativo, en el grupo no tratado. Es posible que la falta de significación fuese debida al bajo número de pacientes en este grupo, lo que no permite extraer conclusiones en este aspecto. Sin embargo, es de destacar que, aunque no se llevó a cabo un análisis de la variación intragrupo con respecto a periodos de tiempo anteriores, se observa que la salud mental se deteriora levemente en los meses 12 y 24 con respecto a los anteriores, mientras que en el grupo tratado se observa una ligera recuperación. Se desconoce la significación estadística de estas variaciones intragrupo, aunque resultan en la ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos durante todo el estudio. Por el contrario, no se observó un deterioro significativo de la función física (aunque sí un deterioro leve) que pudiera explicar las diferencias observadas con el grupo no tratado. Esto es debido a que en el grupo no tratado se notificó un incremento de la puntuación de este dominio, aunque no fue significativo. Aunque el bajo número de pacientes en el grupo no tratado pueda ser la causa de este artefacto, la ausencia de significación estadística en el grupo tratado apunta hacia una posible ausencia de efecto sobre este dominio.

Es de destacar el incremento observado en la función social en ambos grupos, que resulta en una ausencia de diferencia significativa en el análisis entre ambos. Este efecto podría estar asociado a una reducción del efecto psicológico derivado del diagnóstico de cáncer o de la inminencia del tratamiento con radioterapia. El hecho de que en los

meses siguientes deje de observarse una diferencia respecto al momento basal apoyaría esta hipótesis. Al final del estudio se observó de nuevo un incremento de la función social respecto al valor basal en ambos grupos, aunque sólo fue significativa en el grupo tratado, que no se tradujo en una diferencia significativa respecto al grupo no tratado. Este incremento de la función social no ha sido notificado en otros estudios de los que se tenga constancia (ver estudios en apartado anterior), lo que puede ser en parte debido a las limitaciones de diseño de éstos anteriormente comentadas.

En lo que respecta al rol emocional, es de destacar que se ve afectado en ambos grupos durante todo el tratamiento, aunque parece afectar al grupo tratado desde mucho antes (el efecto ya es evidente desde el mes 3) mientras que en el grupo no tratado es evidente a partir del mes 12, aunque la diferencia con respecto al valor basal es ya cuasi-significativa desde el mes 3 ($p = 0,06$). Esta diferencia temporal es la responsable de que sólo se observen diferencias significativas entre los grupos tratado y no tratado a los 3 meses.

En el mes 6 se observó un incremento del dolor corporal en ambos grupos, que se mantuvo en el tiempo. La diferencia respecto al valor basal sólo alcanzó la significación estadística a los 6 meses en el grupo tratado, desapareciendo luego. Se desconoce si esto puede deberse a que a partir de los 6 meses los análisis del grupo tratado incluyen sólo los pacientes del grupo 2, con la consiguiente reducción de potencia estadística.

El análisis de los índices de salud física y mental constituye en ocasiones la única puntuación ofrecida en los estudios que utilizan los cuestionarios SF-36 o SF-12. Estos índices han demostrado tener excelentes propiedades métricas, permiten disminuir el número de comparaciones estadísticas y presentan una distribución más simétrica,

eliminándose el efecto techo-suelo. Poseen además normas poblacionales o valores de referencia que permiten una mayor interpretabilidad de los datos al identificar desviaciones en relación con los esperados para su edad y sexo, lo que permite evaluar el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida y establecer objetivos terapéuticos (126). En nuestro país, estas normas han sido establecidas por Vilagut et al. (126) en función del sexo, edad, educación, clase social e índice de masa corporal, tanto para el SF-36 como para el SF-2, observándose en ambos casos diferencias significativas entre las diferentes categorías. En nuestro estudio se analizaron estos índices en función del tratamiento, sin categorizar por ninguna de las categorías establecidas en los valores de referencia de nuestro país. En cualquier caso, la comparación de la calidad de vida con respecto a la población general queda fuera del ámbito de este estudio.

Al igual que se ha observado en estudios anteriores, el componente físico resultó el más afectado en relación con el tratamiento. Mientras que en el grupo tratado el índice de salud física mostró una reducción significativa con respecto al valor basal a los 3, 6, 12 y 24 meses, permaneció estable en el grupo no tratado. Aunque, como se comentó antes, no se realizó un análisis estadístico de las diferencias entre las diversas visitas, los datos indican que el índice de salud física se ve afectado desde el mes 3, manteniéndose posteriormente. El efecto sobre el componente mental no es tan claro dado que en el grupo no tratado se observan diferencias significativas respecto al valor basal, indicativas de un deterioro. Esta diferencia se mantiene a lo largo del estudio, aunque pequeñas variaciones hacen perder la significación estadística debido al bajo número de pacientes en este grupo. Por el contrario, se observa un claro efecto en el grupo tratado, incluso tras los 6 meses, cuando sólo se consideran los pacientes del Grupo 2, con la consiguiente pérdida de potencia estadística. Como resultado, las diferencias entre los grupos tratado y no tratado dejan de ser significativas a partir del mes 6. Así, aunque el

tamaño de las poblaciones no permita extraer conclusiones definitivas, este resultado estaría en consonancia con el notificado en otros estudios comentados anteriormente.

La retirada del tratamiento conlleva una recuperación de los roles físico y emocional y de la salud mental a los 18 meses de la retirada del tratamiento (mes 24). El índice de salud física se recupera tras este tiempo mientras que el mental permanece estable, lo que podría apoyarla hipótesis de un impacto relativamente inferior de la TDA sobre este componente, comparado con el componente físico, cuyo efecto es más claro. La salud general fue el único componente que mostró un deterioro frente al grupo no tratado al retirar el tratamiento, lo que se mantuvo un año. Es probable que esto esté relacionado con el efecto psicológico de la retirada del tratamiento. Tanto el índice de salud física como mental, con un deterioro significativo frente al grupo tratado en el momento de la retirada del tratamiento, dejaron de presentar diferencias significativas a los 6 meses de la retirada del tratamiento, lo que sería indicativo de la recuperación física (como se comentó anteriormente, el efecto más prominente) y del leve efecto que la TDA tendría sobre el componente mental.

En resumen, los resultados de este estudio aportan mayor evidencia sobre el efecto de la TDA sobre el componente físico de la calidad de vida, el componente mayormente afectado según éste y otros estudios realizados, así como de la recuperación de lo mismos tras la retirada del tratamiento. Aunque también se observa un efecto sobre aspectos relacionados con la salud mental (ej. rol emocional), el efecto global no parecer estar tan claro, al poderse ver afectado por la enfermedad misma y por el efecto del tratamiento de base (físico y mental). Aunque el presente estudio presenta, frente a otros, la fortaleza de permitir vislumbrar diferencias con respecto al nivel basal, las comparaciones intergrupo se ven afectadas por el pequeño tamaño de la población de

control, lo que afecta a la extracción de conclusiones definitivas especialmente en ciertos parámetros analizados.

El tiempo de estudio permitió observar consecuencias de la TDA mediante el uso de herramientas simples como el SF-12. Por otro lado, no ha permitido analizar la posibilidad de la recuperación e incluso de mejora de la calidad de vida tras 2 años de tratamiento descrita en estudios como el de Lubeck et al. (145). Este cuestionario no explora el efecto de la TDA sobre la función sexual, incluida en otros cuestionarios usados en la literatura y que, en nuestro caso, fue analizado de forma independiente. Es sabido que el deterioro de la función sexual tiene un importante efecto sobre la calidad de vida. Como en aspectos analizados anteriormente, el uso de distintas herramientas dificulta la comparación de resultados.

El tamaño de las poblaciones analizadas no permiten segmentaciones que serían de interés como son el efecto sobre la calidad de vida en función de la edad, el sexo y otros aspectos sociodemográficos.

Disfunción sexual

Background

Se trata de un efecto adverso conocido y ampliamente descrito, dado que más del 90% de los varones tratados con TDA padecerán una reducción de la libido y desarrollarán algún grado de disfunción eréctil debido a una insuficiencia venosa, a una reducción del flujo arterial o a un desorden del óxido nítrico(51-55). La afectación de la función sexual tiene un importante impacto sobre la calidad de vida, sobre todo en pacientes jóvenes sexualmente activos.

(I) Disfunción eréctil:

Diversos estudios han demostrado la relación entre el déficit de testosterona y la reducción de la función eréctil, así como en las puntuaciones de los dominios correspondientes a la función eréctil del IIEF (150-152). Un estudio llevado a cabo por Potters et al. (153) en 482 pacientes con cáncer de próstata mostró que la capacidad de mantener una erección lo suficiente como para poder realizar una penetración sin necesidad de toma de fármacos o de uso de dispositivos fue superior entre los pacientes que no fueron tratados con TDA (52% vs. 76% en aquéllos que no recibieron TDA). El análisis de regresión logística mostró que el uso de TDA como tratamiento adyuvante fue un predictor de disfunción eréctil en estos pacientes ($p = 0,0001$). Por otro lado, un estudio llevado a cabo por Mazzola y Mulhall entre 38 pacientes que recibieron TDA previa a la prostatectomía radical y 94 pacientes que no la recibieron mostró que la incidencia de insuficiencia venosa a los 6 meses de la cirugía fue superior entre los primeros (60% vs. 20%, $p < 0,001$). De forma similar, la proporción de pacientes con una puntuación ≥ 24 del dominio de función eréctil del IIEF a los 18 meses de la cirugía fue de 22% en el grupo tratado con TDA y de 50% en el no tratado ($p < 0,01$) incluso tras controlar por la preservación del nervio.

Un estudio poblacional llevado a cabo por Potosky et al. (154) entre 431 varones con cáncer de próstata de reciente diagnóstico que fueron seguidos durante 1 año, 245 de los cuales tratados con TDA y ninguno con radioterapia ni cirugía (*Prostate Cancer Outcomes Study*) cuyo objetivo fue analizar la calidad de vida de estos pacientes mostró que el 69% de los pacientes tratados con TDA que presentaban una función eréctil normal al inicio del estudio presentaban disfunción eréctil al cabo de 1 año, sin observarse diferencias en función del tratamiento usado. Un análisis posterior en 661

pacientes mostró que entre los pacientes con función eréctil normal al inicio del estudio, el 80% de los que recibieron TDA padecían disfunción eréctil al cabo de 1 año frente al 30% de los que no recibió este tratamiento ($p = 0,001$) (97). Es importante resaltar que el descenso del nivel de testosterona necesario para que se vea afectada la función eréctil varía entre diferentes personas (150).

(II) Deseo sexual:

El impacto de la TDA sobre la libido ha sido difícil de evaluar y de medir, y por tanto de extraer conclusiones al respecto, debido a la ausencia de herramientas validadas y a que el deseo sexual implica no sólo mecanismos biológicos sino también psicológicos. En el estudio de Potosky et al. (154) comentado anteriormente se observó que la proporción de varones que no mostraban interés sexual se incrementó de 28% a 67% tras una orquidectomía y de 32% a 58% con la TDA (agonistas de la LHRH). En este estudio, el 51% de los varones que mostraba interés sexual antes del tratamiento con TDA informó “ya no tener interés” tras el tratamiento, y el 73% cesar en la actividad sexual tras el tratamiento, independientemente de la TDA prescrita. Un estudio llevado a cabo por Marumo et al. (155) entre 9 pacientes con cáncer de próstata tratados con agonistas de la LHRH observó que la reducción del nivel de testosterona a niveles de castración se acompañó de la eliminación de todo deseo e interés sexual, lo que llevó a que se anularan las relaciones sexuales. Sin embargo, estos resultados contrastan con los observados por Ahn et al. (156) y Martínez-Jabaloyas (157), que no encontraron una relación entre el nivel de testosterona sérica y el deseo sexual. Al igual que con la función eréctil, el descenso del nivel de testosterona necesario para que se vea afectado el deseo sexual varía entre diferentes personas (158).

(I) Disfunción eréctil:

Es de destacar que al inicio del estudio ambos grupos (asignados a tratamiento con TDA y a no tratamiento) presentaban un cierto grado de disfunción eréctil, lo cual puede ser debido a la edad, así como al efecto psicológico del diagnóstico de cáncer de próstata sobre la función eréctil.

El efecto de la TDA sobre la función eréctil se analizó tomando únicamente los pacientes que mostraban al inicio del estudio una función eréctil normal con el fin de evitar la evolución de la disfunción en el tiempo en los pacientes que ya presentaban algún grado de disfunción al inicio del estudio. Este análisis demostró el importante efecto de la TDA sobre la función eréctil, de forma que la puntuación IIEF-5 al final del estudio era ya indicativa de disfunción eréctil grave (puntuación = 5 – 7). Es importante resaltar que en nuestro caso, al ser una población sometida a radioterapia, se observa también el efecto de ésta sobre la función eréctil en pacientes que no reciben TDA, aunque mucho menor, de forma que a los 18 meses la puntuación del IIEF-5 es indicativa de disfunción eréctil leve-moderada. El efecto de la radioterapia externa sobre la función eréctil durante el tratamiento y postratamiento ha sido puesto de manifiesto en el estudio prospectivo llevado a cabo por Pinkawa et al. (159) usando como instrumento de valoración el dominio sexual del cuestionario *Expanded Prostate Cancer Index Composite* (EPIC). Por otro lado, se ha postulado que la extensión de cáncer en el sistema neurovascular o en estructuras relacionadas podrían contribuir a la reducción de la función sexual en varones no tratados (97). Esto explica por qué las diferencias entre ambos grupos se amortiguan en el tiempo.

(II) Deseo sexual:

Nuestro estudio mostró que el efecto negativo de la TDA sobre el deseo sexual, valorado mediante el test de inhibición sexual, es rápido, siendo ya evidente en la primera visita de seguimiento (mes 3) y manteniéndose durante todo el estudio de forma significativa frente al grupo no tratado. El deseo sexual puede verse afectado por una disfunción eréctil, como lo demostró el hecho de que los pacientes con una función eréctil normal (puntuación SHIM > 17) mostraran puntuaciones elevadas independientemente del grupo. Este aspecto se observa también en la reducción del deseo experimentado en el grupo no tratado, que podría estar relacionada con el leve deterioro de la función eréctil debido a la radioterapia comentado anteriormente. Por otro lado, se cree que el varón puede reducir sus expectativas sexuales una vez que haya comenzado el tratamiento con TDA, que se mantendrá en el tiempo(97).

Habitualmente se consideran diversas estrategias para la reducción del impacto de la TDA sobre la función sexual, que van desde una duración más corta del tratamiento hasta el uso de un tratamiento intermitente (ver Introducción).

El efecto de una duración más corta de TDA sobre la función sexual fue analizado en nuestro estudio, donde se mostró la reversibilidad de este efecto secundario sobre la función eréctil y el deseo sexual. A los 6 meses de finalizar el tratamiento de 6 meses la puntuación IIEF-5 era indicativa de una función eréctil normal, y al cabo de 1 año la función eréctil era similar a la de los pacientes que nunca recibieron tratamiento. En cualquier caso, pese a la recuperación de la función eréctil, ésta continuaría sufriendo un deterioro leve pero progresivo debido a la radioterapia. La retirada del tratamiento también recuperó el deseo sexual, aunque al año y medio de haber sido retirado el

tratamiento el nivel de deseo no había alcanzado el de pacientes no tratados, probablemente por la reducción de la expectativa sexual provocada por el tratamiento comentada anteriormente.

El efecto de una duración de tratamiento más corta sobre la función sexual ha sido analizado en dos estudios. Uno de ellos, de no inferioridad aleatorizado, en el que la variable primaria fue la supervivencia, en el que se comparó el tratamiento con radiación más 6 meses de TDA (agonistas de la LHRH) frente a radiación más 36 meses de TDA en 970 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o de alto riesgo mostró que los pacientes que recibieron sólo 6 meses de TDA presentaban al final del estudio una mejoría de la función y la actividad sexuales ($p < 0,001$), aunque la supervivencia a los 5 años fue inferior (15,2% vs. 19% en el grupo que recibió TDA por más tiempo. HR 1,42; $p = 0,65$ para la no inferioridad) (160). Por ello, la posibilidad de una TDA más corta debería de ser tomada en cuenta únicamente en casos en los que no se vea comprometida la supervivencia (47). Otro estudio en fase III llevado a cabo en 1.071 pacientes con cáncer de próstata no metastático en el que se analizó el efecto sobre la calidad de vida (incluidos aspectos sexuales) del tratamiento con TDA 6 ó 18 meses) o bifosfonatos con dosis ascendentes de radiación, mostró que en el brazo que recibió 18 meses de TDA la actividad sexual era significativamente peor que en el grupo que recibió sólo 6 meses de TDA, pero esta diferencia dejó de ser significativa a los 36 meses (161). Este último resultado se asemejaría al observado en nuestro estudio.

En resumen, los efectos adversos sobre la sexualidad han de ser tenidos en cuenta en todos los pacientes que vayan a ser tratados con TDA, y especialmente en pacientes más jóvenes sexualmente activos, dado el efecto devastador que puede tener sobre su autoestima y calidad de vida (56). Las visitas de seguimiento deberían de incluir la evaluación de estos aspectos, incluyendo preguntas sobre el nivel de interés sexual, la

frecuencia de la actividad sexual y la capacidad para lograr y mantener una erección suficiente para un acto sexual habitual. Pese a que los diferentes estudios han utilizado una variedad de cuestionarios para valorar la función sexual, los cuestionarios IIEF-5 y el test del deseo sexual inhibido han demostrado ser capaces de detectar cambios en la función sexual de estos pacientes.

Es importante considerar el efecto que el deterioro de la función eréctil tiene sobre el deseo sexual. A la hora de identificar los pacientes que pueden tener mayor probabilidad de desarrollar una disfunción eréctil, además de una edad > 70 años, la diabetes mellitus es otro de los factores predictivos de desarrollo de disfunción eréctil con la TDA(162). Aunque la disfunción eréctil puede tratarse con una variedad de tratamientos farmacológicos, hay que tener en cuenta que aunque estos tratamientos restauren la función eréctil, pueden no tener efectividad en los pacientes con una importante reducción de la libido. Ésta puede ser también la responsable de que los pacientes no busquen soluciones para la disfunción eréctil.

La afectación que la TDA tiene sobre aspectos psicológicos del paciente puede contribuir de forma importante a su actividad sexual, por lo que habrán de ser tenidos en cuenta.

Sintomatología secundaria al déficit de testosterona

Background

El envejecimiento masculino está asociado a un descenso gradual y variable de la testosterona sérica que se ha relacionado con cambios bioquímicos, fisiológicos y psicoemocionales en lo que se conoce como el síndrome de déficit de testosterona (SDT) o hipogonadismo de inicio tardío (HIT) (163). Este síndrome puede afectar de forma

importante a la calidad de vida del varón a medida que envejece, además de tener importantes repercusiones metabólicas y en el funcionamiento de órganos y sistemas (163). Los síntomas sexuales son unos de los más frecuentes en el SDT (164), quizás por ser los más evidentes y los que más afectan al varón. La reducción del nivel de testosterona asociada al tratamiento con TDA puede tener igualmente estas consecuencias y afectar de la misma forma a la calidad de vida del paciente.

Resultados observados e interpretación

En nuestro estudio se observó una diferencia significativa en la presencia de síntomas relacionados con el déficit de testosterona, valorados mediante el cuestionario AMSS: mientras que el grupo no asignado a tratamiento mostró una puntuación indicativa de ausencia de síntomas, los pacientes asignados a recibir TDA, en conjunto, mostraron una puntuación indicativa de sintomatología leve. Se desconoce el motivo de esta diferencia, aunque podría estar asociado a la presencia de enfermedad de base con un riesgo más elevado, que afectaría tanto al dominio somatovegetativo como al psicológico y al sexual. Sin embargo, no puede descartarse que se acumularan más comorbilidades en este grupo o que posibles diferencias socioculturales pudieran tener una influencia en la propia percepción de los síntomas. Estos aspectos no fueron analizados en el estudio.

La TDA demostró tener un efecto deletéreo sobre la sintomatología secundaria al déficit de testosterona, pasando de ser leve en el inicio del estudio a grave al final de éste. Es probable que este incremento autopercebido de la sintomatología sea debido en un inicio principalmente al efecto de la TDA sobre la función sexual (reducción de la libido y desarrollo de disfunción eréctil), lo que afectaría a la puntuación del dominio sexual del AMSS y probablemente al psicológico. Posteriormente el incremento autopercebido

de la sintomatología se debería a otros efectos de la TDA revisados en este estudio, y que afectarían a los dominios somatovegetativo y psicológico.

Es de destacar el aumento de la sintomatología observado en el grupo no tratado con TDA, que es probable que esté relacionado con los efectos de la radiación sobre la función sexual previamente comentados, además de otros efectos adversos de ésta y de la posible evolución de la enfermedad. Este efecto se sumaría al de la TDA en los pacientes tratados.

Nuestro estudio mostró también la rápida reversibilidad de los síntomas tras la retirada del tratamiento. La retirada de la TDA dio lugar a una mejoría de la sintomatología secundaria al déficit de testosterona (disminución de la puntuación) progresiva hasta mantenerse en sintomatología leve, aunque sin llegar a la puntuación inicial debido al deterioro asociado a la radiación comentado anteriormente. A los 6 meses de la retirada del tratamiento la sintomatología pasar de ser grave a ser leve, sin apreciarse ya diferencias significativas respecto a las del grupo no tratado a los 12 meses de la retirada. En la interpretación de estos resultados es importante destacar que, aunque este cuestionario se usa ampliamente para valorar la sintomatología asociada al SDT, fue concebido para valorar los síntomas asociados al envejecimiento, por lo que el incremento de la edad durante el estudio constituiría un importante factor de confusión. Aunque el cuestionario AMSS no está recomendado para el diagnóstico de SDT por su baja especificidad (163), su uso es útil para la discriminación de pacientes. La evidencia científica existente acerca de la relación entre la sintomatología del SDT valorada mediante el cuestionario AMSS y el déficit de testosterona es escasa, y los resultados indican una correlación muy pequeña e incluso nula (165-168), por lo que adquirirían una importante relevancia otros factores confundidores como los observados en el grupo

control. La alta variabilidad de síntomas asociados al déficit de testosterona y la diferente vivencia de estos dificultan también extraer conclusiones.

La valoración de la sintomatología secundaria al déficit de testosterona asociado al tratamiento con TDA mediante el cuestionario AMSS, al integrar aspectos somáticos, psicológicos y sexuales, resume varios de los aspectos analizados anteriormente, y muestra de nuevo el impacto que el tratamiento tiene sobre el paciente. Pese a su baja especificidad, sería una herramienta útil para la evaluación clínica de estas tres esferas durante el tratamiento, lo que contribuiría a la toma de decisiones con el fin de prevenirlas o mitigarlas.

Efectos metabólicos

Background

Las consecuencias metabólicas del tratamiento con TDA son también conocidas, habiéndose evidenciado tanto en estudios prospectivos como de base poblacional (47, 62). Como se ha comentado anteriormente, el tratamiento con TDA ha demostrado asociarse a un incremento de la obesidad, una reducción de la sensibilidad a la insulina y a una alteración de los lípidos plasmáticos (63) que pueden asociarse a una mayor incidencia de diabetes y de enfermedad cardiovascular (63). Es importante tener en cuenta que la alta media de edad de diagnóstico del cáncer de próstata hace que muchos de los pacientes presenten varios factores de riesgo cardiovascular.

Destaca igualmente el efecto sobre la diabetes: un estudio prospectivo en 25 pacientes sin diabetes mostró que a las 12 semanas de recibir tratamiento con BAC se redujo un 12,8% la sensibilidad a la insulina y se incrementó un 25,9% la glucosa en ayunas (169).

Igualmente, un estudio trasversal en varones que habían recibido TDA durante más de un año mostró un incremento de la glucosa en ayunas y de la resistencia a la insulina con respecto a varones que no habían recibido tratamiento. El 44% de estos pacientes presentaba niveles de glucosa plasmática basal en el rango diabético frente al 11-12% del grupo control (170). La relación entre TDA y diabetes ha sido confirmada posteriormente en varios estudios de base poblacional (111, 171, 172).

Resultados observados e interpretación

El presente estudio no pudo analizar muchos de los parámetros metabólicos alterados por la TDA en los estudios anteriormente comentados, dado que la valoración de la prevalencia de comorbilidades (definidas como la toma de medicamentos para las mismas) al inicio del estudio entre el grupo no tratado (Grupo 0) y el grupo tratado (Grupos 1 y 2). El motivo para ello fue que se consideró el tratamiento afectaría al valor de estos parámetros. No se recogieron los tratamientos usados en cada caso. En cualquier caso, los dos parámetros analizados (IMC y glucemia en ayunas) no mostraron diferencias significativas entre el grupo no tratado y tratado al final del seguimiento (24 meses). Es probable que esta falta de efecto sea debida al bajo número de pacientes en el grupo control, que habría afectado incluso a la detección de diferencias significativas en la prevalencia de comorbilidades. Las dos analizadas, que contaron con 1-2 casos de 15 en el grupo control, es posible que mostraranausencia de diferencias significativas en el momento basal que eran ficticias. Un análisis adecuado requeriría asegurar un tamaño de población adecuado para hacer las comparaciones debidas.

En resumen, pese a que nuestro estudio no fue capaz de detectar diferencias en parámetros metabólicos, es importante tenerlos en cuenta a la hora de iniciar el

tratamiento, y de hacer una selección de pacientes basado en su riesgo cardiovascular. Los parámetros metabólicos y otros factores de riesgo cardiovascular han de ser estrechamente seguidos durante el tratamiento dada la asociación entre el tratamiento con TDA y la ocurrencia precoz de infartos de miocardio fatales en pacientes > 65 años con tan solo 6 meses de tratamiento (173).

Anemia

Background

Como se ha comentado anteriormente, se trata de un efecto adverso de la TDA muy conocido (76). La TDA puede causar anemia o exacerbar la existente asociada a cáncer en estadios avanzados o metastáticos mediante una inhibición indirecta de la eritropoyesis, dato que a testosterona incruenta la producción de proteínas estimuladoras de la eritrogénesis. La deprivación androgénica se asocia a una reducción superior al 10% del nivel de hemoglobina (48).

Cerca del 90% de los pacientes que recibe TDA desarrolla anemia (15) y apenas el 10% es sintomática (48). Un estudio en fase II llevado a cabo por Choo et al. (174) en 72 pacientes con cáncer de próstata con una media de edad de 64,2 años que recibieron radioterapia y TDA durante 2 años (media de seguimiento de 37 meses) ha notificado una reducción de la hemoglobina que fue máxima a los 24 meses de iniciar el tratamiento (10,5 g/l). La reducción de la hemoglobina se relacionó estrechamente con la de testosterona y no se correlacionó con cambios en ninguno de los 3 dominios de calidad de vida analizados (estado de salud global, funcionamiento físico y fatiga).

Resultados observados e interpretación

Se evidenció una reducción del 20% del hematocrito a los 24 meses asociada al tratamiento con TDA, mientras que en el grupo control se observó un aumento de cerca del 1% en este periodo de tiempo pese al efecto de la radioterapia sobre el nivel hemoglobina, estableciendo una diferencia estadísticamente significativa pese a que se partió de un hematocrito similar.

La retirada del tratamiento con TDA conllevó la recuperación progresiva del hematocrito, de forma que al cabo de 1 año ya se mostraban diferencias significativas respecto al grupo que continuaba en tratamiento, que se acercó al nivel observado en el grupo completo al inicio del tratamiento (42,1% en el Grupo a los 12 meses de retirar el tratamiento vs. 43,3% en los Grupos 1 y 2 al inicio del tratamiento). En este momento el valor era similar también al del grupo no tratado. El estudio llevado a cabo por Choo et al. (174) comentado anteriormente evidenció también una recuperación de la hemoglobina paralela a la de la testosterona.

La reducción del hematocrito puede haber sido en parte el responsable del deterioro del índice de salud física observado durante todo el estudio. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, como ha sido puesto en evidencia en otros estudios, para la mayoría de los pacientes la reducción de nivel de hemoglobina da lugar a una anemia normocrómica o normocítica leve asintomática, que puede no tener un efecto relevante sobre la fatiga u otros dominios de calidad de vida (76). Pese al efecto que el tratamiento de base (radioterapia externa) puede tener sobre la síntesis de eritrocitos y su vida media, no se observó un descenso en el grupo control.

En resumen, el control de la anemia en pacientes que reciben radioterapia y además TDA es fundamental, dado que ambas afectan a la síntesis de eritrocitos y a su vida media. Esto es especialmente importante dado que la anemia derivada de estos tratamiento puede ser asintomática, sin reflejarse en fatiga o pérdida de vitalidad. Por sus implicaciones clínicas, es necesario un seguimiento estricto de pacientes que presentan anemia antes de comenzar el tratamiento con TDA. Algunos estudios sugieren que una gran reducción de hemoglobina debido al tratamiento con TDA puede dar lugar a un deterioro de las pruebas específicas de la próstata (175, 176).

Limitaciones

Las limitaciones del presente estudio se han ido comentando a lo largo de la Discusión, en cada uno de los apartados correspondientes, siendo quizás la más relevante el tamaño de las poblaciones analizadas. De forma general, una limitación importante a la hora de interpretar los resultados de las variables primarias es la de carecer de información acerca del nivel sociocultural de los pacientes, ya que influirá de forma importante en los cuestionarios cognitivos y de calidad de vida. Por otro lado, se careció de un grupo de control constituido por pacientes sanos, lo cual hubiera hecho posible discernir el efecto de la TDA del provocado por el tratamiento de base (radioterapia externa) y de la propia enfermedad.

6. Conclusiones

Al evaluar el impacto de dos años de terapia de privación androgénica, en nuestra población de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, se ha observado que:

1. No se ha evidenciado un deterioro cognitivo evaluado mediante el cuestionario MEC.
2. No se ha evidenciado una afectación del estado de ánimo evaluado mediante el Inventario de Depresión de Beck.
3. Se produce un importante deterioro en la calidad de vida al valorarlo mediante el cuestionario SF12. Esta afectación es clara sobre el índice de salud física y algo menor sobre el índice de salud mental. El efecto sobre la calidad de vida revierte a los 18 meses de retirarse el tratamiento.
4. La función eréctil y el deseo sexual se ven severamente afectados desde el inicio del tratamiento al ser valoradas mediante el IIEF-5 y el test del deseo sexual inhibido. El efecto se reduce enormemente a los 6 meses de retirar el tratamiento siendo al año similar a la de pacientes no tratados. El deseo sexual también se recupera, sin llegar a alcanzar el nivel de pacientes no tratados tras 18 meses de seguimiento.
5. El incremento de la sintomatología secundaria al déficit de testosterona a lo largo del tratamiento es evidente al ser valorado mediante la escala AMSS, pasando a ser de leve al inicio del estudio a grave al final de éste.
6. El hematocrito se redujo un 20% a los 24 meses. El hematocrito se recuperó progresivamente tras la retirada del tratamiento.

7. Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Cancer fact sheets.: World Health Organization. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. El Cáncer en España: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104582-el-cancer-en-espana-2014?start=1#content>.
3. Larranaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sanchez MJ, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:iii83-9.
4. Registro Nacional de Cáncer de Próstata: Asociación Española de Urología; 2010. Disponible en: http://www.acu.es/userfiles/Presentacion_Datos_Nacionales_Registro_Nacional_CaP.pdf.
5. Cozar JM, Minana B, Gomez-Veiga F, Rodriguez-Antolin A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. Actas Urol Esp. 2013;37(1):12-9.
6. Cozar JM, Minana B, Gomez-Veiga F, Rodriguez-Antolin A, Villavicencio H, Urology Units AEdU, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. BJU Int. 2012;110(11 Pt B):E701-6.
7. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on Prostate Cancer 2015. Disponible en: http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf.
8. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil-Martín E, Barrero-Candau R. Cambios recientes en la mortalidad por cáncer de próstata en España: estudio de tendencias en el periodo 1991 - 2005. Actas Urol Esp. 2008;32(2):184-9.
9. Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. J Natl Cancer Inst. 2004;96(19):1408-9.
10. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1228-42.
11. Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. Urol Clin North Am. 1975;2(1):125-40.
12. Brawer M. Hormonal therapy for prostate cancer. Rev Urol 2006;8(Suppl 2):S35-S47.
13. Potau-Vilalta N, Carreño-Puig A. Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). Endocrinol Nutr. 2007;54(2):109-17.
14. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. J Urol. 2002;168(1):9-12.

15. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:63-70.
16. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology.* 2000;56(6):1021-4.
17. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology.* 2003;61(2 Suppl 1):3-7.
18. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schroder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;61(1):11-25.
19. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology.* 2003;62(2):207-13.
20. Klotz L, Miller K, Crawford ED, Shore N, Tombal B, Karup C, et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol.* 2014;66(6):1101-8.
21. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2003;91(5):455-61.
22. Pronzato P, Rondini M. Hormonotherapy of advanced prostate cancer. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 4:iv80-4.
23. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9214):1491-8.
24. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer.* 2009;115(15):3437-45.
25. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001526.
26. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, Bahnson RR, Cohen M, D'Amico AV, et al. Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(5):686-718.
27. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol.* 2000;164(5):1579-82.
28. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol.* 1998;33(5):447-56.
29. Prostate cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 175 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/guidance-prostate-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf>.

30. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):2029-36.
31. Sciarra A, Salciccia S. A novel therapeutic option for castration-resistant prostate cancer: after or before chemotherapy? *Eur Urol*. 2014;65(5):905-6.
32. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1314-25.
33. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(10):895-903.
34. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281(17):1591-7.
35. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V, Group EGW. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi106-14.
36. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1596-605.
37. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(1):CD003506.
38. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*. 2008;53(5):941-9.
39. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(2):107-18.
40. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1285-90.
41. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):585-91.
42. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299(3):289-95.
43. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1066-73.

44. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):800-7.
45. Cochrane review. Terapia hormonal adyuvante y adyuvante para el cáncer de próstata localizado y localmente avanzado 2009. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD006019/terapia-hormonal-adyuvante-y-adyuvante-para-el-cancer-de-prostata-localizado-y-localmente-avanzado>.
46. Hormones, brain and behaviour. USA: Elsevier Science; 2002.
47. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. *Eur Urol*. 2014.
48. Sountoulides P, Rountos T. Adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: prevention and management. *ISRN Urol*. 2013;2013:240108.
49. Alibhai SM, Gogov S, Alibhai Z. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: a systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;60(3):201-15.
50. Kumar RJ, Barqawi A, Crawford ED. Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 5:S37-43.
51. Ng E, Woo HH, Turner S, Leong E, Jackson M, Spry N. The influence of testosterone suppression and recovery on sexual function in men with prostate cancer: observations from a prospective study in men undergoing intermittent androgen suppression. *J Urol*. 2012;187(6):2162-6.
52. Higano CS. Sexuality and intimacy after definitive treatment and subsequent androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3720-5.
53. Basaria S, Lieb J, 2nd, Tang AM, DeWeese T, Carducci M, Eisenberger M, et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(6):779-86.
54. Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, Stephenson RA, Potosky AL. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Cancer*. 2003;97(7):1653-62.
55. Guay AT. Testosterone and erectile physiology. *Aging Male*. 2006;9(4):201-6.
56. Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review. *Asian J Androl*. 2012;14(2):226-31.
57. Walker LM, Hampton AJ, Wassersug RJ, Thomas BC, Robinson JW. Androgen Deprivation Therapy and maintenance of intimacy: a randomized controlled pilot study of an educational intervention for patients and their partners. *Contemp Clin Trials*. 2013;34(2):227-31.
58. Navon L, Morag A. Advanced prostate cancer patients' ways of coping with the hormonal therapy's effect on body, sexuality, and spousal ties. *Qual Health Res*. 2003;13(10):1378-92.

59. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA*. 2005;294(2):238-44.
60. Haliloglu A, Baltaci S, Yaman O. Penile length changes in men treated with androgen suppression plus radiation therapy for local or locally advanced prostate cancer. *J Urol*. 2007;177(1):128-30.
61. Parekh A, Chen MH, Hoffman KE, Choueiri TK, Hu JC, Bennett CL, et al. Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone. *Urology*. 2013;81(1):130-4.
62. Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, Johnston C, Tomlinson G, Tannock I, et al. Impact of androgen-deprivation therapy on physical function and quality of life in men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5038-45.
63. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2009;181(5):1998-2006; discussion 7-8.
64. Saylor PJ, Smith MR, O'Malley AJ, Keating NL. Androgen-deprivation therapy and risk for biliary disease in men with prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(3):642-9.
65. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol*. 2014;65(3):565-73.
66. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
67. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):599-603.
68. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4261-7.
69. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3979-83.
70. Walker LM, Tran S, Robinson JW. Luteinizing hormone--releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11(4):375-84.
71. Kruus LK, Palmer S, Malkowicz S, Vaughn DJ, Coyne JC. The influence of fatigue and hot flashes on the quality of life in prostate cancer patients. 2001 ASCO Meeting, 12-15 May, San Francisco, USA.
72. Huggins C, Stevens R, Hodges C. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg*. 1941;43:209.
73. Jones JM, Kohli M, Loprinzi CL. Androgen deprivation therapy-associated vasomotor symptoms. *Asian J Androl*. 2012;14(2):193-7.

74. Spetz AC, Zetterlund EL, Varenhorst E, Hammar M. Incidence and management of hot flashes in prostate cancer. *J Support Oncol.* 2003;1(4):263-6, 9-70, 72-3; discussion 7-8, 71-2.
75. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology.* 2001;58(2 Suppl 1):5-9.
76. Grossmann M, Zajac JD. Hematological changes during androgen deprivation therapy. *Asian J Androl.* 2012;14(2):187-92.
77. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):465-71.
78. Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7897-903.
79. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(3):283-8.
80. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):5001-7.
81. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, et al. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2002;90(4):427-32.
82. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, et al. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2004;93(7):975-9.
83. Jenkins VA, Bloomfield DJ, Shilling VM, Edginton TL. Does neoadjuvant hormone therapy for early prostate cancer affect cognition? Results from a pilot study. *BJU Int.* 2005;96(1):48-53.
84. Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM, Peskind E, et al. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology.* 2001;57(1):80-8.
85. Salminen E, Portin R, Korpela J, Backman H, Parvinen LM, Helenius H, et al. Androgen deprivation and cognition in prostate cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(6):971-6.
86. Salminen EK, Portin RI, Koskinen A, Helenius H, Nurmi M. Associations between serum testosterone fall and cognitive function in prostate cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2004;10(22):7575-82.
87. Alibhai SM, Mahmoud S, Hussain F, Naglie G, Tannock I, Tomlinson G, et al. Levels of sex hormones have limited effect on cognition in older men with or without prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;73(2):167-75.
88. Williams MB, Hernandez J, Thompson I. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist effects on skeletal muscle: how hormonal therapy in prostate cancer affects muscular strength. *J Urol.* 2005;173(4):1067-71.

89. Leveille SG, Guralnik JM, Ferrucci L, Langlois JA. Aging successfully until death in old age: opportunities for increasing active life expectancy. *Am J Epidemiol.* 1999;149(7):654-64.
90. Ling CH, Taekema D, de Craen AJ, Gussekloo J, Westendorp RG, Maier AB. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *CMAJ.* 2010;182(5):429-35.
91. Joly F, Alibhai SM, Galica J, Park A, Yi QL, Wagner L, et al. Impact of androgen deprivation therapy on physical and cognitive function, as well as quality of life of patients with nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2443-7.
92. Clay CA, Perera S, Wagner JM, Miller ME, Nelson JB, Greenspan SL. Physical function in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Phys Ther.* 2007;87(10):1325-33.
93. Soyupek F, Soyupek S, Perk H, Ozorak A. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: effects on hand function. *Urol Oncol.* 2008;26(2):141-6.
94. Bylow K, Dale W, Mustian K, Stadler WM, Rodin M, Hall W, et al. Falls and physical performance deficits in older patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Urology.* 2008;72(2):422-7.
95. Stone P, Hardy J, Huddart R, A'Hern R, Richards M. Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *Eur J Cancer.* 2000;36(9):1134-41.
96. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1653-9.
97. Potosky AL, Reeve BB, Clegg LX, Hoffman RM, Stephenson RA, Albertsen PC, et al. Quality of Life Following Localized Prostate Cancer Treated Initially with Androgen Deprivation Therapy or No Therapy. *J Nat Cancer Inst.* 2002;94(6):430-7.
98. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3681-5.
99. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, Korner A, Lammers CH, Schmider J, et al. Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med.* 1999;61(3):292-6.
100. Shores MM, Mocerri VM, Sloan KL, Matsumoto AM, Kivlahan DR. Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(1):7-14.
101. Bahrke MS, Yesalis CE, 3rd, Wright JE. Psychological and behavioural effects of endogenous testosterone levels and anabolic-androgenic steroids among males. A review. *Sports Med.* 1990;10(5):303-37.
102. Almeida OP, Waterreus A, Spry N, Flicker L, Martins RN. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(8):1071-81.
103. Saini A, Berruti A, Cracco C, Sguazzotti E, Porpiglia F, Russo L, et al. Psychological distress in men with prostate cancer receiving adjuvant androgen-deprivation therapy. *Urol Oncol.* 2013;31(3):352-8.

104. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2002;167(6):2361-7; discussion 7.
105. Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, Carroll PR. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(13):981-9.
106. Salminen EK, Wickstrom JE, Vahlberg T, Duchesne GM. Trends in the use of androgen deprivation in prostate cancer. *Acta Oncol*. 2004;43(4):382-7.
107. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Orihuela E, Goodwin JS. Increasing use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer*. 2005;103(8):1615-24.
108. Park S, Meng MV, Elkin EP, Speight JL, DuChane J, Carroll PR. Androgen deprivation use with external beam radiation for prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. 2005;174(5):1802-7.
109. Zeliadt SB, Potosky AL, Etzioni R, Ramsey SD, Penson DF. Racial disparity in primary and adjuvant treatment for nonmetastatic prostate cancer: SEER-Medicare trends 1991 to 1999. *Urology*. 2004;64(6):1171-6.
110. Shahinian VB, Kuo YF, Gilbert SM. Reimbursement policy and androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1822-32.
111. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):39-46.
112. Meng MV, Grossfeld GD, Sadetsky N, Mehta SS, Lubeck DP, Carroll PR. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. *Urology*. 2002;60(3 Suppl 1):7-11; discussion -2.
113. Herranz-Amo F, Arias-Funez F, Arrizabalaga-Moreno M, Calahorra-Fernández FJ, Carballido-Rodríguez J, Diz R, R., et al. El cáncer de prostata en la Comunidad de Madrid en el año 2000. IV. Tratamiento. *Actas Urol Esp*. 2003;Comunicación especial. Mayo.
114. Chen LN, Suy S, Uhm S, Oermann EK, Ju AW, Chen V, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiat Oncol*. 2013;8:58.
115. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
116. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4426-33.
117. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2000;55(4):572-7.

118. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
119. Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, de la Camara C, Ventura T, et al. [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Med Clin (Barc).* 1999;112(20):767-74.
120. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
121. Beck AT, Steer RA. *Beck Depression Inventory Manual.* San Antonio, TX: The Psychological Corporation.; 1993.
122. Sanz J, Perdigón AL, Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Ciencia y Salud.* 2003;14(3):249-80.
123. Alonso J, Prieto L, Antó M. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc).* 1995;104:771-6.
124. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005;19.
125. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34(3):220-33.
126. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-garcía E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc).* 2008;130(19):726-35.
127. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999;11(6):319-26.
128. Masters WH, Johnson VE, Kolodny RC. *Heterosexuality.* New York: Harper Collins Publishers; 1994.
129. Masters WH, Johnson VE, Kolodny RC. *Eros: los mundos de la sexualidad.* Barcelona: Grijalbo Mondadori; 1996.
130. Heinemann GD, Schmitt MH, Farrell MP, Brallier SA. Development of an Attitudes Toward Health Care Teams Scale. *Eval Health Prof.* 1999;22(1):123-42.
131. Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, Marzouk S, Stewart D, Tannock I, et al. Impact of androgen-deprivation therapy on cognitive function in men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(34):5030-7.
132. Gonzalez BD, Jim HS, Booth-Jones M, Small BJ, Sutton SK, Lin HY, et al. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2021-7.
133. Bloomfield DJ, Shilling V, Edginton T, Jenkins VA. A longitudinal pilot study to investigate whether hormonal therapy for prostate cancer affects cognition. *J Clin Oncol.* 2004;22(14S):4646 (abstract).

134. Rosenblatt DE, Mellow A. Depression during hormonal treatment of prostate cancer. *J Am Board Fam Pract.* 1995;8(4):317-20.
135. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology.* 2009;18(3):237-47.
136. DiBlasio CJ, Hammett J, Malcolm JB, Judge BA, Womack JH, Kincade MC, et al. Prevalence and predictive factors for the development of de novo psychiatric illness in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Can J Urol.* 2008;15(5):4249-56; discussion 56.
137. Pirl WF, Greer JA, Goode M, Smith MR. Prospective study of depression and fatigue in men with advanced prostate cancer receiving hormone therapy. *Psychooncology.* 2008;17(2):148-53.
138. Lee M, Jim HS, Fishman M, Zachariah B, Heysek R, Biagioli M, et al. Depressive symptomatology in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a controlled comparison. *Psychooncology.* 2015;24(4):472-7.
139. Hervouet S, Savard J, Ivers H, Savard MH. Depression and androgen deprivation therapy for prostate cancer: a prospective controlled study. *Health Psychol.* 2013;32(6):675-84.
140. Timilshina N, Breunis H, Alibhai S. Impact of androgen deprivation therapy on depressive symptoms in men with nonmetastatic prostate cancer. *Cancer.* 2012;118(7):1940-5.
141. Fossa SD, Woehre H, Kurth KH, Hetherington J, Bakke H, Rustad DA, et al. Influence of urological morbidity on quality of life in patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 1997;31 Suppl 3:3-8.
142. Smith DS, Carvalhal GF, Schneider K, Krygiel J, Yan Y, Catalona WJ. Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening. *Cancer.* 2000;88(6):1454-63.
143. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS, et al. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):557-66.
144. Fowler FJ, Jr., McNaughton Collins M, Walker Corkery E, Elliott DB, Barry MJ. The impact of androgen deprivation on quality of life after radical prostatectomy for prostate carcinoma. *Cancer.* 2002;95(2):287-95.
145. Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, Stoddard ML, Flanders SC, Carroll PR. Changes in health-related quality of life in the first year after treatment for prostate cancer: results from CaPSURE. *Urology.* 1999;53(1):180-6.
146. Lubeck DP, Grossfeld GD, Carroll PR. The effect of androgen deprivation therapy on health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology.* 2001;58(2 Suppl 1):94-100.
147. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2000;163(6):1743-6.
148. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Gardiner RA. Coping and health-related quality of life in men with prostate cancer randomly assigned to hormonal medication or close monitoring. *Psychooncology.* 2002;11(5):401-14.

149. van Andel G, Kurth KH. The impact of androgen deprivation therapy on health related quality of life in asymptomatic men with lymph node positive prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;44(2):209-14.
150. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Testosterone and erectile function: an unresolved enigma. *Eur Urol.* 2007;52(1):26-8.
151. Kratzik CW, Schatzl G, Lunglmayr G, Rucklinger E, Huber J. The impact of age, body mass index and testosterone on erectile dysfunction. *J Urol.* 2005;174(1):240-3.
152. Traish AM, Guay AT. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med.* 2006;3(3):382-404; discussion -7.
153. Potters L, Torre T, Fearn PA, Leibel SA, Kattan MW. Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1235-42.
154. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(17):3750-7.
155. Marumo K, Baba S, Murai M. Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *Int J Urol.* 1999;6(1):19-23.
156. Ahn HS, Park CM, Lee SW. The clinical relevance of sex hormone levels and sexual activity in the ageing male. *BJU Int.* 2002;89(6):526-30.
157. Martinez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Pastor-Hernandez F, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Testosterone levels in men with erectile dysfunction. *BJU Int.* 2006;97(6):1278-83.
158. Rochira V, Zirilli L, Madeo B, Balestrieri A, Granata AR, Carani C. Sex steroids and sexual desire mechanism. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(3 Suppl):29-36.
159. Pinkawa M, Gagel B, Piroth MD, Fischedick K, Asadpour B, Kehl M, et al. Erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;55(1):227-34.
160. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2516-27.
161. Denham JW, Wilcox C, Joseph D, Spry NA, Lamb DS, Tai KH, et al. Quality of life in men with locally advanced prostate cancer treated with leuprorelin and radiotherapy with or without zoledronic acid (TROG 03.04 RADAR): secondary endpoints from a randomised phase 3 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1260-70.
162. DiBlasio CJ, Malcolm JB, Derweesh IH, Womack JH, Kincade MC, Mancini JG, et al. Patterns of sexual and erectile dysfunction and response to treatment in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102(1):39-43.
163. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol.* 2009;55(1):121-30.

164. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-35.
165. T'Sjoen G, Goemaere S, De Meyere M, Kaufman JM. Perception of males' aging symptoms, health and well-being in elderly community-dwelling men is not related to circulating androgen levels. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(2):201-14.
166. Kang J, 2nd, Ham BK, Oh MM, Kim JJ, Moon du G. Correlation between serum total testosterone and the AMS and IIEF questionnaires in patients with erectile dysfunction with testosterone deficiency syndrome. *Korean J Urol*. 2011;52(6):416-20.
167. Miwa Y, Kaneda T, Yokoyama O. Correlation between the Aging Males' Symptoms Scale and sex steroids, gonadotropins, dehydroepiandrosterone sulfate, and growth hormone levels in ambulatory men. *J Sex Med*. 2006;3(4):723-6.
168. Basar MM, Aydin G, Mert HC, Keles I, Caglayan O, Orkun S, et al. Relationship between serum sex steroids and Aging Male Symptoms score and International Index of Erectile Function. *Urology*. 2005;66(3):597-601.
169. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1305-8.
170. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2006;106(3):581-8.
171. Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P, Cheung AM, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3452-8.
172. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4448-56.
173. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2420-5.
174. Choo R, Chander S, Danjoux C, Morton G, Pearce A, Deboer G, et al. How are hemoglobin levels affected by androgen deprivation in non-metastatic prostate cancer patients? *Can J Urol*. 2005;12(1):2547-52.
175. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. *Cancer*. 2006;107(3):489-96.
176. D'Amico AV, Saegaert T, Chen MH, Renshaw AA, George D, Oh W, et al. Initial decline in hemoglobin during neoadjuvant hormonal therapy predicts for early prostate specific antigen failure following radiation and hormonal therapy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2002;95(2):275-80.

Apéndice